

**EDITORIAL**

- 473 **Medicina Interna de México en el contexto de la divulgación científica**
Enrique Cruz-Aranda, Manuel Ramiro H

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 477 **Infección nosocomial por *Acinetobacter* y su efecto en un hospital de segundo nivel**
Nayeli Xendali Arista-Olvera, José Juan Lozano-Nuevo, Víctor Hugo García-López, Jorge Luis Narváez-Rivera, Ana Karen Garro-Almendaro, Laura Elena Zamora-Cervantes, César Sánchez-González, María Leslye Ramírez-Villa, Daniela Hernández-Islas
- 485 **Estabilidad de la hemoglobina sérica posterior a la transfusión de glóbulos rojos en pacientes adultos en el servicio de medicina interna**
José Mauricio García-Habeych, Jorge Armando Leal-Medrano, Mario Andrés Arenas-Mantilla, Nelson Encarnación Daza-Bolaño, Reynaldo Mauricio Rodríguez-Amaya
- 492 **Evaluación física de la dinámica cardíaca durante 18 horas mediante una ley matemática**
Javier Rodríguez, Jairo Jattin, Jairo Bautista
- 501 **Asociación de disfunción tiroidea subclínica con el síndrome de fragilidad en pacientes adultos mayores**
Oscar Anastasio Prado-Hernández, Alejandro Vega-Quintana, César Alberto Moreno-Cervantes, Sara Luna-Torres, Jorge Luis Torres-Gutiérrez
- 507 **Factores relacionados con la capacidad laboral en médicos adscritos y residentes**
Liliana Alcaraz-Gaytán, Norma Amador-Licona, Juan Manuel Guizar-Mendoza, Erica García-Valadez, José Julio Carpio-Mendoza

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 515 **Manejo de la hipertensión arterial en el adulto mayor**
José Enrique Cruz-Aranda
- 525 **Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 dirigido a pacientes con sobrepeso y obesidad**
Raúl Mellado-Orellana, Erika Salinas-Lezama, Diana Sánchez-Herrera, Jaime Guajardo-Lozano, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber
- 537 **Trombosis venosa cerebral: lo que hay que saber**
Daniel Rebolledo-García, Rogelio Domínguez-Moreno, Perfecto Oscar González-Vargas
- 553 **Leucemia de manifestación aguda y las nuevas alternativas terapéuticas**
Alejandro Hernández-Martínez, Mabel Dahiana Roldán-Tabares, Laura Herrera-Almanza, Juan Diego Villegas-Alzate, Luis Felipe Álvarez-Hernández, Felipe Hernández-Restrepo, Lina María Martín-Sánchez

REVISIÓN SISTEMÁTICA

- 564 **Consenso mexicano sobre el manejo clínico de la hidradenitis supurativa**
Lorena Estrada-Aguilar, Roberto Arenas-Guzmán, Linda García-Hidalgo, José Arturo Martínez-Orozco, A Yakelin Morales-Miranda, José Luis Rocha-Ramírez, Liliana G Serrano-Jean, Jesús Tapia-Jurado, Armando Valdés-Rodríguez, Alberto Vielma-Valdés, Guadalupe Villanueva-Quintero

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 585 **Los santos patronos de la medicina, la cirugía y la odontología**
Guillermo Murillo-Godínez
- 594 **Investigación científica: la colina que aparenta ser una montaña**
Jorge Osada, Luis Aguilar
- 596 **Tres desafortunados enemigos de la salud de la población**
Manuel González-Ortiz, Elvira Graciela Alexanderson-Rosas, María Guadalupe Castro-Martínez, Manuel Duarte-Vega, Juan Carlos Garnica-Cuéllar, Eduardo Márquez-Rodríguez, Esperanza Martínez-Abundis, Luis Eduardo Morales-Buenrostro, Enrique Cuitláhuac Morales-Villegas, Alfredo Israel Servin-Caamaño
- 609 **Administración crónica de los inhibidores de la bomba de protones: un problema de salud pública**
Rafael Harari-Ancona, Mariana Monroy Saint-Martin, José Halabe-Cherem

CASOS CLÍNICOS

- 612 **Osteomielitis secundaria a *Pasteurella canis***
María Teresa Alonso-De León, Héctor Lennin Santiago-Jiménez, Lucía Abascal, Francisco Moreno-Sánchez, Benjamín Valente-Acosta
- 619 **Doble ruptura miocárdica como complicación mecánica de un infarto agudo**
Mario Ramón García-Arias, Benjamín Pozos-Vergara, Nadia del Carmen González-Fernández, Francisco Javier Rangel-Rojo, Eros Osiris Balam-Ortiz
- 627 **Síndrome de Leriche**
Edwar Jassir Rozo-Ortiz, Ledmar Jovanny Vargas-Rodríguez, Milena Brigitte Agudelo-Sanabria
- 632 **Endocarditis no infecciosa de la válvula mitral asociada con lupus eritematoso sistémico**
Abish Ángeles-Acuña, Mario Peñaloza-Guadarrama, Jorge Villela-Caleti, Francisco Javier Rangel-Rojo, Eros Balam-Ortiz
- 638 **Diabetes insípida central debida a histiocitosis de células de Langerhans**
Yuri Contreras-Perusquia, Sebastián Olivares-Schietekat, Emanuel Córdoba-Ostos, Miguel Ahumada-Ayala

EL RINCÓN DEL INTERNISTA

- 646 **Lo Interno de la Medicina (Interna)**
Carmen Zavala García

RovartalNF[®]

Rosuvastatina

EL NIVEL
IDEAL



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

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



CARDIO
Metabólico

Medicina Interna

de México



COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo
2019-2020

Presidente

Roberto López Espinosa

Vicepresidente

Alfredo Cabrera Rayo

Primer Secretario

Virginia Sánchez Hernández

Secretario de Actividades Científicas

Edith Flores Hernández

Tesorero

Ángel González Romero

Filiales

Karla Erika Rojas Vértiz Contreras

Comunicación Social

Alfredo Torres Viloria

Primer Secretario Suplente

María del Pilar Cruz Domínguez

Protesorero

José de Jesús Arredondo Sandoval

Segundo Secretario Suplente (Actividades científicas)

Manuel Poblano Morales

Primer Vocal Suplente (Comunicación social)

Julio César Jiménez Paredes

Segundo Vocal Suplente (Admisión y filiales)

Karina Díaz Jiménez

Editor

Manuel Ramiro H.

Coeditores

Asíselo de Jesús Villagómez

J. Enrique Cruz Aranda

Consejo Editorial

David Kerszenobich

Alberto Lifshitz G.

Adolfo Martínez-Palomo

Victor Hugo Olmedo-Canchola

Guillermo J. Ruiz-Argüelles

José Sifuentes Osornio

Roberto Tapia Conyer

Olga Lidia Vera Lastra

Niels Wachter R.

Comité Editorial Internacional

Jaime Merino (España)

Daniel Sereni (Francia)

Alberto Malliani (Italia)

Cristopher Davidson (Inglaterra)

Enrique Caballero (Estados Unidos)

Estefan Lindgren (Suecia)

Jan Willem Felte (Países Bajos)

Moisés Aurón (EUA)

Marina Y. Duran Castillo (EUA)

COMISIONES ESPECIALES

Comisión de Educación Médica

César Alejandro Arce Salinas

Francisco Rafael Anaya Gómez

Comisión de Ética Médica y Bioética

María del Carmen Cerdillo Pérez

María Antonieta Calderón Márquez

Comisión de Peritos y Servicio Social Profesional

Joaquín Zúñiga Madrazo

Eduardo Meneses Sierra

Comisión Editorial

Alberto Lifshitz

José Halabe Ch.

Ricardo Juárez Ocaña

Comisión de Honor y Justicia

Manuel Ramiro Hernández

Comisión de Relaciones Internacionales

Víctor 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

4

Volumen 35
julio-agosto, 2019

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

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

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

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

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





CONTENIDO

CONTENTS

EDITORIAL

- 473 **Medicina Interna de México en el contexto de la divulgación científica**
Enrique Cruz-Aranda, Manuel Ramiro H

EDITORIAL

- 473 **Medicina Interna de México in the context of scientific disclosure**
Enrique Cruz-Aranda, Manuel Ramiro H

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 477 **Infección nosocomial por *Acinetobacter* y su efecto en un hospital de segundo nivel**
Nayeli Xendali Arista-Olvera, José Juan Lozano-Nuevo, Víctor Hugo García-López, Jorge Luis Narváez-Rivera, Ana Karen Garro-Almendaro, Laura Elena Zamora-Cervantes, César Sánchez-González, María Leslye Ramírez-Villa, Daniela Hernández-Islas
- 485 **Estabilidad de la hemoglobina sérica posterior a la transfusión de glóbulos rojos en pacientes adultos en el servicio de medicina interna**
José Mauricio García-Habeych, Jorge Armando Leal-Medrano, Mario Andrés Arenas-Mantilla, Nelson Encarnación Daza-Bolaño, Reynaldo Mauricio Rodríguez-Amaya
- 492 **Evaluación física de la dinámica cardíaca durante 18 horas mediante una ley matemática**
Javier Rodríguez, Jairo Jattin, Jairo Bautista
- 501 **Asociación de disfunción tiroidea subclínica con el síndrome de fragilidad en pacientes adultos mayores**
Oscar Anastacio Prado-Hernández, Alejandro Vega-Quintana, César Alberto Moreno-Cervantes, Sara Luna-Torres, Jorge Luis Torres-Gutiérrez
- 507 **Factores relacionados con la capacidad laboral en médicos adscritos y residentes**
Liliana Alcaraz-Gaytán, Norma Amador-Licon, Juan Manuel Guízar-Mendoza, Erica García-Valadez, José Julio Carpio-Mendoza

ORIGINAL ARTICLES

- 477 **Nosocomial infection due to *Acinetobacter* and its effect on a second level hospital**
Nayeli Xendali Arista-Olvera, José Juan Lozano-Nuevo, Víctor Hugo García-López, Jorge Luis Narváez-Rivera, Ana Karen Garro-Almendaro, Laura Elena Zamora-Cervantes, César Sánchez-González, María Leslye Ramírez-Villa, Daniela Hernández-Islas
- 485 **Stability of serum hemoglobin after red blood cell transfusion in adult patients assisted at an internal medicine service**
José Mauricio García-Habeych, Jorge Armando Leal-Medrano, Mario Andrés Arenas-Mantilla, Nelson Encarnación Daza-Bolaño, Reynaldo Mauricio Rodríguez-Amaya
- 492 **Physical evaluation of cardiac dynamics for 18 hours by a mathematical law**
Javier Rodríguez, Jairo Jattin, Jairo Bautista
- 501 **Relation of subclinical thyroid dysfunction to frailty syndrome in older patients**
Oscar Anastacio Prado-Hernández, Alejandro Vega-Quintana, César Alberto Moreno-Cervantes, Sara Luna-Torres, Jorge Luis Torres-Gutiérrez
- 507 **Factors related to work capacity in ascribed and resident physicians**
Liliana Alcaraz-Gaytán, Norma Amador-Licon, Juan Manuel Guízar-Mendoza, Erica García-Valadez, José Julio Carpio-Mendoza

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 515 **Manejo de la hipertensión arterial en el adulto mayor**
José Enrique Cruz-Aranda
- 525 **Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 dirigido a pacientes con sobrepeso y obesidad**
Raúl Mellado-Orellana, Erika Salinas-Lezama, Diana Sánchez-Herrera, Jaime Guajardo-Lozano, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber
- 537 **Trombosis venosa cerebral: lo que hay que saber**
Daniel Rebolledo-García, Rogelio Domínguez-Moreno, Perfecto Oscar González-Vargas
- 553 **Leucemia de manifestación aguda y las nuevas alternativas terapéuticas**
Alejandro Hernández-Martínez, Mabel Dahiana Roldán-Tabares, Laura Herrera-Almanza, Juan Diego Villegas-Alzate, Luis Felipe Álvarez-Hernández, Felipe Hernández-Restrepo, Lina María Martín-Sánchez

REVIEW ARTICLES

- 515 **Management of hypertension in the elderly**
José Enrique Cruz-Aranda
- 525 **Pharmacological treatment of diabetes mellitus type 2 directed to patients with overweight and obesity**
Raúl Mellado-Orellana, Erika Salinas-Lezama, Diana Sánchez-Herrera, Jaime Guajardo-Lozano, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber
- 537 **Venous cerebral thrombosis: What you need to know**
Daniel Rebolledo-García, Rogelio Domínguez-Moreno, Perfecto Oscar González-Vargas
- 553 **Leukemia of acute presentation and the new therapeutic alternatives**
Alejandro Hernández-Martínez, Mabel Dahiana Roldán-Tabares, Laura Herrera-Almanza, Juan Diego Villegas-Alzate, Luis Felipe Álvarez-Hernández, Felipe Hernández-Restrepo, Lina María Martín-Sánchez



REVISIÓN SISTEMÁTICA

- 564** **Consenso mexicano sobre el manejo clínico de la hidradenitis supurativa**
Lorena Estrada-Aguilar, Roberto Arenas-Guzmán, Linda García-Hidalgo, José Arturo Martínez-Orozco, A Yakelín Morales-Miranda, José Luis Rocha-Ramírez, Liliana G Serrano-Jean, Jesús Tapia-Jurado, Armando Valdés-Rodríguez, Alberto Vielma-Valdés, Guadalupe Villanueva-Quintero

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 585** **Los santos patronos de la medicina, la cirugía y la odontología**
Guillermo Murillo-Godínez
- 594** **Investigación científica: la colina que aparenta ser una montaña**
Jorge Osada, Luis Aguilar
- 596** **Tres desafortunados enemigos de la salud de la población**
Manuel González-Ortiz, Elvira Graciela Alexander-Rosas, María Guadalupe Castro-Martínez, Manuel Duarte-Vega, Juan Carlos Garnica-Cuéllar, Eduardo Márquez-Rodríguez, Esperanza Martínez-Abundis, Luis Eduardo Morales-Buenrostro, Enrique Cuitláhuac Morales-Villegas, Alfredo Israel Servin-Caamaño
- 609** **Administración crónica de los inhibidores de la bomba de protones: un problema de salud pública**
Rafael Harari-Ancona, Mariana Monroy Saint-Martin, José Halabe-Cherem

CASOS CLÍNICOS

- 612** **Osteomielitis secundaria a *Pasteurella canis***
María Teresa Alonso-De León, Héctor Lennin Santiago-Jiménez, Lucía Abascal, Francisco Moreno-Sánchez, Benjamín Valente-Acosta
- 619** **Doble ruptura miocárdica como complicación mecánica de un infarto agudo**
Mario Ramón García-Arias, Benjamín Pozos-Vergara, Nadia del Carmen González-Fernández, Francisco Javier Rangel-Rojo, Eros Osiris Balam-Ortiz
- 627** **Síndrome de Leriche**
Edwar Jassir Rozo-Ortiz, Ledmar Jovanny Vargas-Rodríguez, Milena Brigitte Agudelo-Sanabria
- 632** **Endocarditis no infecciosa de la válvula mitral asociada con lupus eritematoso sistémico**
Abish Ángeles-Acuña, Mario Peñaloza-Guadarrama, Jorge Villela-Caleti, Francisco Javier Rangel-Rojo, Eros Balam-Ortiz
- 638** **Diabetes insípida central debida a histiocitosis de células de Langerhans**
Yuri Contreras-Perusquía, Sebastián Olivares-Schietekat, Emanuel Córdoba-Ostos, Miguel Ahumada-Ayala

EL RINCÓN DEL INTERNISTA

- 646** **Lo Interno de la Medicina (Interna)**
Carmen Zavala García

SYSTEMATIC REVIEW

- 564** **Mexican consensus on the clinical management of hidradenitis suppurativa**
Lorena Estrada-Aguilar, Roberto Arenas-Guzmán, Linda García-Hidalgo, José Arturo Martínez-Orozco, A Yakelín Morales-Miranda, José Luis Rocha-Ramírez, Liliana G Serrano-Jean, Jesús Tapia-Jurado, Armando Valdés-Rodríguez, Alberto Vielma-Valdés, Guadalupe Villanueva-Quintero

OPINION ARTICLES

- 585** **Patron saints of medicine, surgery and odontology**
Guillermo Murillo-Godínez
- 594** **Scientific research: the hill that appears to be a mountain**
Jorge Osada, Luis Aguilar
- 596** **Three unfortunate enemies of the health of the population**
Manuel González-Ortiz, Elvira Graciela Alexander-Rosas, María Guadalupe Castro-Martínez, Manuel Duarte-Vega, Juan Carlos Garnica-Cuéllar, Eduardo Márquez-Rodríguez, Esperanza Martínez-Abundis, Luis Eduardo Morales-Buenrostro, Enrique Cuitláhuac Morales-Villegas, Alfredo Israel Servin-Caamaño
- 609** **Chronic administration of proton pump inhibitors: A problem of public health**
Rafael Harari-Ancona, Mariana Monroy Saint-Martin, José Halabe-Cherem

CLINICAL CASES

- 612** **Osteomyelitis due to *Pasteurella canis***
María Teresa Alonso-De León, Héctor Lennin Santiago-Jiménez, Lucía Abascal, Francisco Moreno-Sánchez, Benjamín Valente-Acosta
- 619** **Double myocardial rupture as a mechanical complication of an acute infarction**
Mario Ramón García-Arias, Benjamín Pozos-Vergara, Nadia del Carmen González-Fernández, Francisco Javier Rangel-Rojo, Eros Osiris Balam-Ortiz
- 627** **Leriche's syndrome**
Edwar Jassir Rozo-Ortiz, Ledmar Jovanny Vargas-Rodríguez, Milena Brigitte Agudelo-Sanabria
- 632** **Non-infectious endocarditis of mitral valve concomitant to systemic lupus erythematosus**
Abish Ángeles-Acuña, Mario Peñaloza-Guadarrama, Jorge Villela-Caleti, Francisco Javier Rangel-Rojo, Eros Balam-Ortiz
- 638** **Central diabetes insipidus due to Langerhans cell histiocytosis**
Yuri Contreras-Perusquía, Sebastián Olivares-Schietekat, Emanuel Córdoba-Ostos, Miguel Ahumada-Ayala

THE INTERNIST'S CORNER

- 646** **Lo Interno de la Medicina (Interna)**
Carmen Zavala García

Dorixina-Flam®

Clonixinato de lisina, Diclofenaco

Combinación en acción

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



Presentación⁹

Caja con **14** tabletas
250 mg / 50 mg

Tomar una tableta cada 8 horas

Aviso Cofepris 163300202C6151 SSA 2016

Referencias:

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





Medicina Interna de México en el contexto de la divulgación científica

Medicina Interna de México in the context of scientific disclosure.

Enrique Cruz-Aranda,¹ Manuel Ramiro H²

La divulgación formal de la ciencia se origina posterior a un largo proceso histórico que coincide con el nacimiento de la ciencia moderna, tal movimiento en los paradigmas dominantes de entonces tiene su primer punto de quiebre en el siglo XVI con la afirmación de Copérnico que la Tierra era un planeta y giraba alrededor del Sol; prácticamente al mismo tiempo apareció publicada la Anatomía de Vesalio, *De Humani Corporis Fabrica* es la primera publicación científica, cuando menos en medicina, producto de la observación y análisis (investigación) del autor. A mediados del siglo XVII, además de las guerras religiosas, destacan las aportaciones matemáticas y filosóficas de Descartes, el planteamiento de las leyes de los movimientos planetarios de Kepler y la contribución de Newton respecto al movimiento de la materia.¹ En la segunda mitad del siglo XVII la ciencia experimentó un rápido desarrollo y se extendió a nuevos campos de investigación; se crearon las sociedades científicas al margen de las universidades, las cuales aún contaban con una formación tradicionalista. Tales sociedades científicas funcionaban como asociaciones de personas con intereses comunes y una vez que acumulaban asociados y alcanzaban cierta solidez, se convertían en academias científicas nacionales. Es así que en 1622 se fundó la *Royal Society* en Londres y la *Académie Royale des Sciences* en Francia; éstas, para divulgar sus primeros resultados utilizaban el sistema "correo de confianza", agilizando así la comunicación entre los investigadores. Poco a poco los científicos comenzaron a añadir comentarios, evaluaciones y juicios incrementando de manera importante la correspondencia a leer y a escribir, de modo que aprovechando la imprenta, las revistas académicas comenzaron a circular a partir de 1665. Las primeras de ellas fueron el *Journal de Sçavans* en Francia y el *Philosophical Transactions of the Royal Society* en Londres, en 1668

¹ Coeditor de Medicina Interna de México.

² Editor de Medicina Interna de México.

Correspondencia

Manuel Ramiro H
manuel.ramiroh@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Cruz-Aranda E, Ramiro HM. *Medicina Interna de México* en el contexto de la divulgación científica. *Med Int Méx.* 2019 julio-agosto;35(4):473-476.

apareció en Italia la publicación *Litterati de Italia* y dos años más tarde en Alemania *Miscellanea Curiosa*, se sustituyó así el flujo de correspondencia por publicaciones periódicas.¹

En el caso de América Latina y particularmente México, el desarrollo fue diferente por cuestiones geopolíticas entre otras tantas; no es sino a mediados del siglo XIX que con la llegada y desarrollo del positivismo en México comenzó la divulgación científica, de manera inicial se hacía en revistas misceláneas, editadas por los intelectuales más distinguidos de la época. Ejemplo de estas revistas son *El museo mexicano o Miscelánea pintoresca de amenidades curiosas e instructivas*, revistas cuyo objetivo era la divulgación del conocimiento científico entre “las clases menesterosas” para contribuir a la instrucción pública y el adelantamiento de la nación, premisas fundamentales del positivismo mexicano: orden y progreso.² Ya para 1864 se arraigó la Academia de Medicina y con ello vio la luz la *Gaceta Médica de México*, siendo además, la primera revista médica de América Latina y la más antigua actualmente en circulación.¹ Durante el mandato de Porfirio Díaz se establecieron instituciones de investigación, con ello la comunidad científica creció y sus acciones colectivas contribuyeron a la propagación de la cultura científica y, por ende, a la creación de publicaciones especializadas; con éstas, la ciencia mexicana alcanzó una nueva etapa en la que los médicos mexicanos contaron con una literatura propia donde se examinaban cuestiones de interés local y se promovía una medicina nacionalista, aunado a ello obtuvieron reconocimiento en el extranjero con sus publicaciones.² Ya con el fuerte desarrollo industrial en Europa y Estados Unidos, teniendo a la ciencia y la tecnología en el centro del desarrollo bajo el auspicio del pensamiento positivista, la proliferación de revistas científicas continuó su rumbo. A partir del decenio de 1960 surgió la cienciometría impulsada por Estados Unidos y

por la URSS, respectivamente. Con esta “ciencia de la ciencia” comenzó la medición de la ciencia a través del cálculo de la productividad de los científicos y la visibilidad o impacto de sus aportaciones, consumo y dispersión de las publicaciones. En 1963 Eugene Garfield en Filadelfia publicó un criterio para medir el “impacto” de las publicaciones científicas y el indicador “Factor de impacto” usado por primera vez en 1963 del *Science Citation Index SCI*, medio informativo del *Institute for Scientific Information (ISI)*.

Con estos sistemas de calificación y clasificación tenemos que toda la producción científica mundial está dividida en dos grupos: la corriente de investigación internacional está integrada por los conocimientos generados en países que tienen un alto nivel de desarrollo científico e industrial, que mantienen en circulación publicaciones de reconocido prestigio mundial y dominan la industria del procesamiento y difusión de la información científica; y la corriente periférica, que está integrada por la producción científica de los países en vías de desarrollo –o de economía periférica– con un registro de publicaciones consideradas de escaso valor internacional y que determina una difusión limitada a través de los monopolios mundiales de la información.³ Con ello, las publicaciones latinoamericanas constituyen un universo poco conocido en el ámbito mundial debido a la escasa presencia en servicios internacionales, regionales e incluso nacionales, además de que reciben poco reconocimiento por parte de la comunidad científica a pesar de que los trabajos tengan cierta relevancia; asimismo, deben enfrentar las mediciones centradas en torno al ISI enfocadas en el factor de impacto y en el idioma inglés que son parámetros mundialmente aceptados para la evaluación de la producción científica.

Estas situaciones generan diversos problemas, uno de ellos es la fuga de artículos originales de buena calidad hacia revistas de la corriente



internacional, lo que lleva a un círculo vicioso que atrapa a la ciencia latinoamericana en la invisibilidad científica, en parte promovido por la necesidad de publicar en revistas científicas de primer orden para así acceder a los estímulos económicos nacionales de evaluación de la ciencia y poder continuar con su producción científica.

Pareciera un panorama desolador para las revistas científicas, particularmente médicas, de América Latina; sin embargo, debemos hacer una reflexión acerca de la razón de existir o crear una revista científica. Se ha mencionado que las funciones de las revistas científicas son: la difusión de nuevos conocimientos, legitimar y dar credibilidad a la investigación médica, garantizar los derechos intelectuales de los autores, generar y servir de foro para la discusión académica, distribuir la información para los lectores y archivar la información publicada.⁴

Muchas revistas no pertenecen al círculo internacional y, sin embargo, tienen importancia para los lectores a las que están dirigidas, como ejemplo están las que difunden información epidemiológica local con las que incluso se toman decisiones de política en salud, en el ámbito docente con las revisiones y actualizaciones de gran utilidad para estudiantes de pre y posgrado, así como educación médica continua. El hecho de publicarse en el idioma nativo facilita el acceso a la información de los lectores locales, además, son un instrumento efectivo para la publicación de investigación clínica, sobre todo para los autores jóvenes o noveles.⁴

Uno de los puntos centrales de las funciones de una revista científica recae en el aspecto de la ética de la publicación, de la ética de la institución y, por tanto, en la ética del equipo editorial, este componente ético se encuentra fundamentado en la confianza que los lectores y autores depositan en cuanto que la información

publicada tiene el debido rigor metodológico y de certeza en lo publicado. En el equipo editorial recae el deber de realizar revisiones objetivas, justas y constructivas, así como de rechazar firmemente cuando no se lleven a cabo comportamientos éticos. La institución lleva consigo el deber de garantizar que la publicación se encuentre legítimamente conformada según los estándares nacionales e internacionales, así como el aval científico que otorga a los autores de publicar en la revista auspiciada. Tal tarea implica que la elaboración de una revista científica sea un proyecto colectivo que debe llevar al intercambio de ideas como parte de un ejercicio dialógico e interdisciplinario necesario en la creación y discusión del conocimiento.⁵ Este ejercicio dialógico pone necesariamente en el centro de la elaboración de una revista científica a los lectores, sin ellos no tendría sentido, como hemos visto, desde su origen, generar un canal de difusión del conocimiento.

Las revistas científicas constituyen un beneficio social, un bien para la humanidad en su conjunto visto desde esta perspectiva de trabajo colectivo y multidisciplinario, donde el fin será contribuir al desarrollo de la investigación, la generación del conocimiento y saber humano que finalmente se traduzca en bienestar para el ser humano, ubicándose como un bien común para la humanidad.⁵

Por tanto y sobre todo en América Latina, las revistas debemos continuar publicando no para las grandes comisiones dictaminadoras, sino para los lectores, sean de la comunidad académica a la que van dirigidas o para otras que no lo sean, para todo aquel que busque la generación del ejercicio dialógico en la búsqueda permanente de conocimiento, ya sea teórico, ya sea práctico.

En este sentido, *Medicina Interna de México* tiene como objetivo ser una revista de difusión, consulta y acervo de conocimiento para la co-

unidad involucrada en la atención en salud en general, desde los que aún se encuentran en el pregrado como los que están en cursos de posgrado y para la actualización médica continua. Muchas de nuestras citas –que no son cuantificadas por las métricas tradicionales– son de trabajos de tesis o de investigación para cursos y diplomados, con lo que la utilidad de nuestra revista queda de manifiesto. El número de trabajos recibidos para ser publicados y los registros de visitas electrónicas nos mantienen con el entusiasmo a seguir.

REFERENCIAS

1. Mendoza S, Paravic T. Origen, clasificación y desafíos de las revistas científicas. *Investigación y Postgrado* 2006;21(1): 49-75.
2. Azuela-Bernal L. Las ciencias médicas en las publicaciones del siglo XIX. *Ciencia* Abril-junio, 2012.
3. Cañedo R, Hernández A, Fresno C. Iberoamérica a 500 años del descubrimiento: la producción científica de una región en ciencias biomédicas en la década de los ochenta. *ACIMED* 2003;11(1).
4. Reyes-BH. Historia, propósitos y características de las revistas médicas. *Rev Med Chile* 2018;146:913-920.
5. Martínez-Ruiz X. Pertinencia y futuro de las revistas académicas. *Innovación Educativa*. 2016;16(72).

Lunarium®

Lunarium®
Bromuro de Pinaverio (Micronizado) / Dimeticona

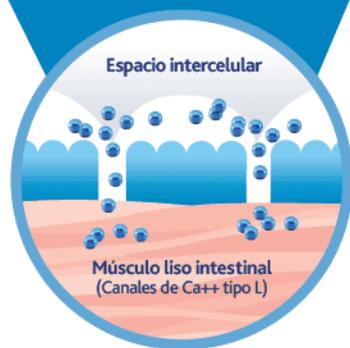
Único Bromuro de Pinaverio micronizado + Dimeticona.

Mayor disponibilidad de B.P* en micropartículas (< 20 µ).¹

Mayor bloqueo de los canales de calcio tipo L.²

Mayor eficacia clínica con el mismo perfil de seguridad.^{2,3,4}

Mayor penetración a través de los espacios intercelulares.¹



Nueva presentación con 56 cápsulas de gelatina blanda

Gastro
Italmex
PHARMA

Lunarium®
Bromuro de pinaverio / Dimeticona.
FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN
Cápsulas.
Cada cápsula de gelatina blanda contiene:
Bromuro de pinaverio micronizado..... 100 mg
Simeticona equivalente a..... 300 mg de dimeticona
Excipiente cbp..... 1 cápsula

INDICACIONES TERAPÉUTICAS Primer bromuro de pinaverio micronizado combinado con dimeticona indicado en el tratamiento integral del síndrome del intestino irritable (SII) por su triple mecanismo de acción: antiespasmódico, regulador del tránsito intestinal y antiflatulento. El tamaño de sus partículas (10-20 µm) permite una mejor permeación de las capas musculares del intestino. La combinación mejora el control de la hipersensibilidad intestinal como los trastornos motores del SII. Indicado en el síndrome de intestino irritable (colitis) en cualquiera de sus subtipos de acuerdo a los criterios de Roma III (estreñimiento predominante, diarrea predominante, mixto y no clasificable), colitis nerviosa. Indicado también en las disfunciones intestinales inespecíficas de la motilidad intestinal y otros padecimientos funcionales que cursan con flatulencia, dolor y distensión abdominal postprandial. CONTRAINDICACIONES Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. PRECAUCIONES GENERALES Ninguna. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA Tanto el bromuro de pinaverio como la dimeticona son principios activos de acción tóxica pobremente absorbidos a la circulación sistémica. Hasta el momento son escasos los datos disponibles sobre el uso de esta combinación durante el embarazo y lactancia. Queda bajo la responsabilidad del médico su prescripción. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS El bromuro de pinaverio, por su efecto local, presenta baja incidencia de reacciones secundarias. Sin embargo, en algunas personas sensibles puede presentarse prurito, rash y náusea. Por su parte, a la fecha no se han reportado reacciones secundarias y adversas debidas a la administración de dimeticona. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO No se han reportado a la fecha interacciones medicamentosas para el bromuro de pinaverio ni la dimeticona. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD No se han encontrado datos potenciales de carcinogenicidad, mutagenicidad o fertilidad tanto para bromuro de pinaverio como para dimeticona. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN Oral. Una cápsula tres veces al día durante la fase aguda. Una cápsula dos veces al día durante la fase de mantenimiento. Es recomendable que las cápsulas se tomen con un vaso de agua 10 a 15 minutos antes de los alimentos. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL No se han obtenido datos de toxicidad para bromuro de pinaverio ni para dimeticona en estudios toxicológicos. PRESENTACIONES Caja con 14, 28, 42, 56 ó 64 cápsulas. LEYENDAS DE PROTECCIÓN Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. Contiene colorante Azul No.1 que puede producir reacciones alérgicas. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx El empleo de este medicamento durante el embarazo o lactancia queda bajo la responsabilidad del médico. LABORATORIO Italmex, S.A. Calzada de Tlalpan No. 3218 Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850, Coyoacán, Ciudad de México, México. REGISTRO Reg. No. 425M2014 SSA IV IFFP. No. 17330041500003 @ Marca registrada. Aviso No. 18330020206903 SSA.

1. Junghanns JU, Möller R. Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications. Int J Nanomedicine 2008; 3(3):295-309.
2. Christen MO, Tassinon JP. Pinaverium bromide: a calcium channel blocker acting selectively on the gastrointestinal tract. Drug Devel Res 1989; 18(2):101-112.
3. Pemes-Troche JM, Gómez-Escudero O, Nogueira-de Rojas JR, et al. Tratamiento farmacológico del síndrome de Intestino Irritable: revisión técnica. Rev Gastroenterol Mex 2010; 75(1):42-66.
4. Martínez MA, Vázquez G, González JA. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: Systematic review and meta-analysis. Rev Gastroenterol Mex 2012; 77(2):82-90

Italmex
PHARMA



Infección nosocomial por *Acinetobacter* y su efecto en un hospital de segundo nivel

Nosocomial infection due to *Acinetobacter* and its effect on a second level hospital.

Nayeli Xendali Arista-Olvera,¹ José Juan Lozano-Nuevo,² Víctor Hugo García-López,⁴ Jorge Luis Narváez-Rivera,² Ana Karen Garro-Almendaro,³ Laura Elena Zamora-Cervantes,¹ César Sánchez-González,¹ María Leslye Ramírez-Villa,¹ Daniela Hernández-Islas¹

Resumen

OBJETIVOS: Determinar la frecuencia de infecciones nosocomiales por *Acinetobacter baumannii* e identificar las características que inciden en la probabilidad de ocurrencia de estas infecciones.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio transversal analítico que incluyó todos los pacientes con reporte de cultivo positivo para *Acinetobacter* en el Hospital General Ticomán de enero de 2016 a diciembre de 2017. Se utilizó el programa SPSS y Graphpad Prism 0.7 para análisis estadístico con homogeneidad de χ^2 , análisis de supervivencia con estimado de Kaplan-Meier, OR y prueba de U de Mann-Whitney.

RESULTADOS: Se analizaron 80 pacientes, se formaron dos grupos: muertos (n = 40) y vivos (n = 40) con infección por *Acinetobacter*. La media de edad fue de 52 ± 16 años; 61.3% era de sexo masculino; la media de estancia hospitalaria fue de 28 ± 19 días; el foco infeccioso más frecuente fue el pulmonar (72%); 76% requirió apoyo mecánico ventilatorio, se realizó punto de corte con base en los días de ventilación < 7 días y > 7 días con lo que se obtuvo valor $p = 0.0013$. El análisis de supervivencia con Kaplan-Meier concluyó que la estancia en Medicina Interna aumenta la mortalidad ($p = 0.012$).

CONCLUSIÓN: La supervivencia disminuye en pacientes con apoyo ventilatorio durante más de siete días y foco infeccioso pulmonar.

PALABRAS CLAVE: *Acinetobacter baumannii*; infección nosocomial.

Abstract

OBJECTIVES: To determine the frequency of nosocomial infections due to *Acinetobacter baumannii* and to identify the characteristics influencing the probability of these infections.

MATERIAL AND METHOD: An analytical cross-sectional design was carried out, including all patients with a positive culture report for *Acinetobacter* in the General Hospital of Ticoman, Mexico City, from January 2016 to December 2017. SPSS and Graphpad Prism 0.7 software were used for statistical analysis with χ^2 homogeneity, survival analysis with Kaplan-Meier estimate, OR and Mann Whitney U test.

RESULTS: An analysis of 80 patients was performed, 2 groups were formed: dead (n = 40) and alive (n = 40) with *Acinetobacter* infection. Mean age was 52 ± 16 years, 61.3% were male; mean hospital stay was of 28 ± 19 days, the most frequent infectious focus was pulmonary (72%); 76% required mechanical ventilatory support, a cut-off was performed based on ventilation days < 7 days and > 7 days, obtaining p value = 0.0013. The survival analysis with Kaplan-Meier concluded that the stay in Internal Medicine increased mortality ($p = 0.012$).

CONCLUSION: Survival decreases in patients with ventilatory support for > 7 days and pulmonary infectious focus.

KEYWORDS: *Acinetobacter baumannii*; Nosocomial infection.

¹ Médico residente de Medicina Interna.

² Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna.

³ Internista.

Hospital General Ticomán, Ciudad de México.

⁴ Jefe del Servicio de Medicina Interna, Hospital General Tláhuac, Ciudad de México.

Recibido: 6 de julio 2018

Aceptado: 28 de septiembre 2018

Correspondencia

Nayeli Xendali Arista-Olvera
nay_xen@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Arista-Olvera NX, Lozano-Nuevo JJ, García-López VH, Narváez-Rivera JL y col. Infección nosocomial por *Acinetobacter* y su efecto en un hospital de segundo nivel. Med Int Méx. 2019 julio-agosto;35(4):477-484. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i4.2368>

ANTECEDENTES

Las infecciones nosocomiales se definen como las adquiridas durante la hospitalización. Operacionalmente, las infecciones que ocurren después de 48 horas del internamiento se consideran nosocomiales. Asimismo, se vinculan con mortalidad y morbilidad altas en los pacientes críticos, así como con aumento en la estancia intrahospitalaria media de los pacientes y de los costos hospitalarios. Las infecciones nosocomiales provocan estancias hospitalarias prolongadas, discapacidad a largo plazo, mayor resistencia de los microorganismos a los antimicrobianos, enormes costos adicionales para los sistemas de salud, elevados costos para los pacientes y sus familias y muertes innecesarias. *Acinetobacter* es causa importante de infecciones adquiridas en el hospital en todo el mundo. Una vez que se introduce *Acinetobacter* en un hospital, con frecuencia se observan brotes en serie o superpuestos causados por diversas cepas resistentes a múltiples fármacos.

Las bacteriemias ocupan el cuarto lugar entre las principales infecciones adquiridas en el hospital. En México se ha estimado que la frecuencia de infecciones en unidades hospitalarias varía desde 2.1 hasta 15.8%. Su distribución entre los servicios clínicos de los hospitales indica que hasta 51% ocurre en las unidades de cuidados intensivos. Las bacterias grampositivas son las principales causantes seguidas de las gramnegativas, que se relacionan con mayor incidencia de choque séptico y muerte. *Acinetobacter baumannii* es la especie que se identifica en 90% de las infecciones nosocomiales y en 92% de las bacteriemias nosocomiales; sin embargo, puede ser parte de la flora microbiana de la piel y ocasionalmente se encuentra en la cavidad oral y las vías respiratorias de adultos sanos.

Las infecciones por *A. baumannii* tienden a ocurrir en pacientes susceptibles en la unidad de

cuidados intensivos¹ (en particular instalaciones de cuidado de los pacientes dependientes del ventilador) y entre los residentes de centros de atención a largo plazo. Otros factores de riesgo incluyen cirugía reciente, cateterización vascular central, traqueostomía, ventilación mecánica, alimentación enteral y tratamiento con cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas o antibióticos tipo carbapenémicos.² Los brotes de *Acinetobacter* también se han relacionado con la contaminación de una fuente común, así como infección cruzada por las manos de los trabajadores de la salud que atienden a los pacientes colonizados o infectados.

Un informe de 2008 de Estados Unidos de la Red Nacional de Seguridad Sanitaria (NHSN) examinó los tipos más frecuentes de las infecciones nosocomiales en unidades de cuidados intensivos debido a bacilos gramnegativos, en cuanto a las especies de *Acinetobacter*, éstas representaron la siguiente proporción:³ neumonía asociada con la ventilación: 8.4%, infección del torrente sanguíneo relacionada con catéter central: 2.2%, infección de las vías urinarias vinculada con catéter: 1.2%, infección del sitio quirúrgico: 0.6%.

Acinetobacter sp

Acinetobacter es un cocobacilo aerobio gramnegativo que se ha descrito desde un organismo de patogenicidad cuestionable hasta el de un agente infeccioso de gran importancia hospitalaria en todo el mundo. El organismo evolucionó con diversos mecanismos de resistencia, lo que dio lugar a la aparición de cepas que son resistentes a la mayor parte de los antibióticos comercialmente disponibles.⁴ Si bien no requieren medios de cultivo especiales para su crecimiento, para su aislamiento directo se han utilizado medios selectivos y diferenciales.⁵



Patogenia

Hasta el momento se han descrito cinco mecanismos patogénicos principales: formación de biopelícula, proteína de membrana externa A (OmpA), cápsula K1, sistema de adquisición de hierro mediado por sideróforos, fimbrias.⁶

Sitios y tipos de infección

La neumonía nosocomial se relaciona con tasas de mortalidad que van de 35 a 70%, aunque es difícil de determinar, porque la mayoría de los pacientes tienen condiciones coexistentes que amenazan la vida y esto parece ser un importante predictor de los resultados.⁷

Las infecciones por *Acinetobacter* localizada en el torrente sanguíneo representan 1.5 a 2.4%. Las fuentes más frecuentes de bacteriemia por *Acinetobacter* son los catéteres vasculares y cánulas de las vías respiratorias. El choque séptico sobreviene, incluso, en un tercio de los pacientes con bacteriemia secundaria a *Acinetobacter* y la mortalidad varía de 20 a 60%.⁸

Infección de la piel, tejidos blandos y óseos. Las infecciones de la herida quirúrgica con *Acinetobacter* se relacionan frecuentemente con la existencia de material protésico y generalmente requieren un desbridamiento extenso.⁹ Las características clínicas observadas de la celulitis por *Acinetobacter* son un parche edematoso, delimitado, con eritema, que luego se transforma en una lesión parecida a un papel de lija y numerosas vesículas que podrían evolucionar a ampollas hemorrágicas.¹⁰

Infección de las vías urinarias. Las vías urinarias pueden colonizarse fácilmente con *Acinetobacter*, particularmente en el contexto de los catéteres urinarios permanentes. La incidencia de infección es baja.

Tratamiento

En cuanto al tratamiento, la resistencia inherente y adquirida limitan el número de opciones antimicrobianas contra *Acinetobacter*. Por tanto, la mayor parte del apoyo para la prescripción de diversos antibióticos contra infecciones por *Acinetobacter* se basa en series observacionales.

Agentes de primera línea: Los carbapenémicos son altamente bactericidas contra las cepas susceptibles de *Acinetobacter*. El inhibidor de beta-lactamasas como sulbactam también tiene excelente actividad bactericida contra los aislamientos de *Acinetobacter*.

La tigeciclina tiene actividad contra algunas cepas resistentes y multirresistentes de *A. baumannii*. En el estudio *Experiencia clínica con tigeciclina en el tratamiento de infecciones por Acinetobacter resistentes a carbapenémico*, realizado por Metan y colaboradores, estudio retrospectivo por separado de 21 pacientes con *Acinetobacter* resistente a carbapenémicos, la tigeciclina se administró como monoterapia en siete pacientes y como parte de una terapia de combinación en 14 pacientes. La mayoría de los pacientes tenían infecciones del sitio quirúrgico seguidas de neumonía asociada con ventilador. Se alcanzó respuesta favorable en 81% de los casos.¹¹

Terapia combinada: Se prescribe frecuentemente como estrategia para aumentar la probabilidad de cobertura antibiótica empírica adecuada antes de resultados de pruebas de sensibilidad a los antibióticos. Las combinaciones que tienen efectos favorables contra cepas resistentes a fármacos múltiples en modelos animales incluyen un carbapenémico, tigeciclina, colistina, vancomicina, minociclina.¹²

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, transversal, analítico, en el que se incluyeron pacientes del Hospital General de Ticomán de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, que estuvieron hospitalizados en el servicio de Medicina Interna, Cirugía General, Ginecología y Obstetricia y Unidad de Cuidados Intensivos de enero de 2016 a diciembre de 2017. Se revisaron los expedientes de los pacientes con reporte de cultivo positivo para *Acinetobacter* y se recolectaron los datos. Las variables consideradas fueron: edad, sexo, padecer afecciones crónico-degenerativas, días de estancia hospitalaria, foco de infección, uso de apoyo mecánico ventilatorio, días de uso de apoyo mecánico ventilatorio, muerto o vivo. Al calcular el tamaño de la muestra se obtuvieron dos grupos de 40 pacientes.

Se realizó prueba estadística para determinar distribución de la población mediante Kolmogorov-Smirnov, con posterior análisis descriptivo a las características demográficas basado en medidas de tendencia central (media, mediana, moda, desviación estándar) y para variables cualitativas mediante número/porcentaje, para el análisis inferencial se realizó análisis de supervivencia a partir del estimado de Kaplan-Meier, diferencia de medias con U de Mann-Whitney y tablas de contingencia para valores OR.

Se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0.05$.

Se ocupó el programa estadístico IBM Statistics SPSS v.20 y Graphpad Prism 7.0.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es que se realizó en una sola unidad hospitalaria, así como el diseño de tipo retrospectivo.

RESULTADOS

Se incluyeron 80 pacientes adultos hospitalizados en el Hospital General Ticomán, que se distribuyeron en dos grupos de estudio con 40 pacientes muertos y 40 pacientes vivos, de manera general, los límites de edad fueron 17 y 85 años, con media de 52 ± 16 años; 61.3% era de sexo masculino; 96.2% padecía o había padecido enfermedades crónico-degenerativas; su distribución se muestra en el **Cuadro 1**. En días de estancia intrahospitalaria obtuvimos media de 28 ± 19 días, la distribución de los servicios fue de la siguiente manera: Medicina Interna (n = 54, 67.5%), Cirugía general (n = 17, 21.3%), UCI (n = 8, 10%), Ginecología y Obstetricia (n = 1, 1.3%). **Figura 1**

Los focos de infección que se registraron fueron: pulmonar, n = 61 (76.3%), tejido blando, n = 19 (23.8%), hemocultivo, n = 5 (6.3%), urinario, n = 3 (3.8%). **Figura 2**

En relación con la descripción de variables de los grupos de pacientes muertos y vivos, se encontró mediante prueba de U de Mann-Whitney una diferencia significativa ($p = 0.015$) en cuanto a

Cuadro 1. Comorbilidades generales

Variable (n = 80)	Núm. (%)
Diabetes mellitus	21 (26.3)
Hipertensión arterial	27 (33.8)
Enfermedad renal crónica	14 (17.5)
Insuficiencia cardiaca	3 (3.8)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	7 (8.8)
Infección por VIH	1 (1.3)
Insuficiencia hepática	2 (2.5)
Enfermedad de Parkinson	1 (1.3)
Fibrosis quística	1 (1.3)

Fuente: archivos clínicos del Hospital General Ticomán.

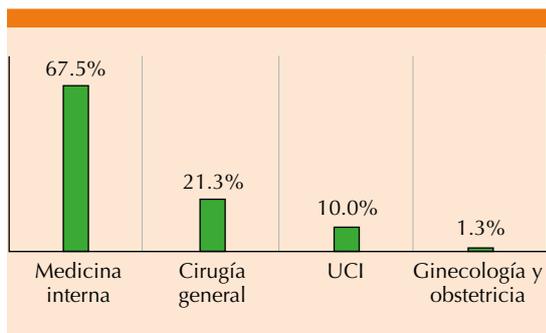


Figura 1. Distribución en los servicios de hospitalización de la población en general.

UCI: unidad de cuidados intensivos.

Fuente: archivos clínicos de Hospital General Ticomán.

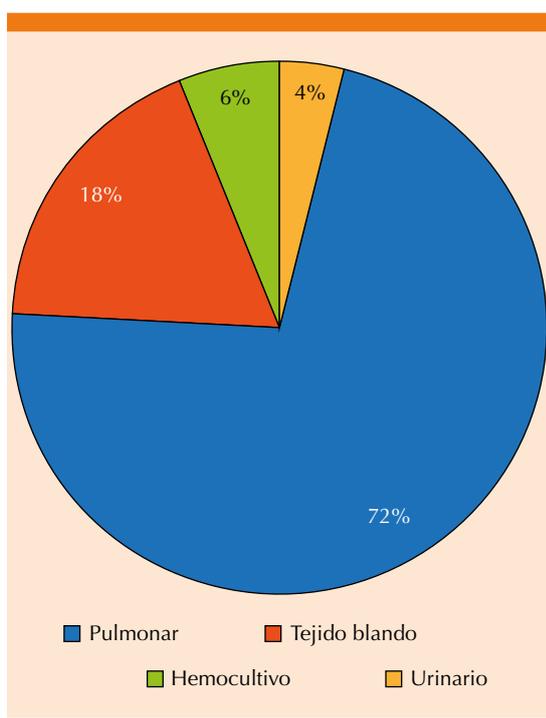


Figura 2. Distribución del foco infeccioso en la población general.

Fuente: archivos clínicos de Hospital General Ticomán.

los servicios de hospitalización, con predominio del servicio de Medicina Interna, al igual que en los días de uso de apoyo mecánico ventilatorio

con valor $p = 0.01$, el resto de las variables no tuvo significación estadística (**Cuadro 2**).

En cuanto al análisis estadístico en la comparación de los focos infecciosos del grupo de pacientes vivos con pacientes muertos no se encontró diferencia estadística (**Cuadro 3**), ni al comparar padecer alguna enfermedad crónica-degenerativa (**Cuadro 4**).

El 76.3% requirió apoyo mecánico ventilatorio durante su estancia, con media de 18 ± 14 días de uso.

Con el análisis de supervivencia se encontró una diferencia estadísticamente significativa asociada con el servicio de hospitalización donde se en-

Cuadro 2. Características demográficas por grupo

Variable	Vivos (n = 40), núm. (%)	Muertos (n = 40), núm. (%)	p
Sexo			0.5
Masculino	25 (62.5)	24 (60)	
Femenino	15 (37.5)	16 (40)	
Edad (años)	45 ± 7	55 ± 15	0.059
Servicio			0.015
Medicina interna	22 (55%)	32 (80%)	
Cirugía general	14 (35%)	3 (7.5%)	
Ginecología y obstetricia	1 (2.5%)	5 (12.5%)	
Unidad de cuidados intensivos	3 (7.5%)	0	
Días de estancia hospitalaria	29 ± 21 , límites: 6-100	27 ± 16 , límites: 6-75	0.45
Apoyo mecánico ventilatorio			0.06
Sí	27 (67.5%)	34 (85%)	
No	13 (32.5%)	6 (15%)	
Días de apoyo mecánico ventilatorio (días)	18 ± 16 , límites: 1-74	21 ± 12 , límites: 3-68	0.01

Fuente: archivos clínicos del Hospital General Ticomán.

Cuadro 3. Sitio del foco infeccioso por grupo

Variable	Vivos (n = 40)	Muertos (n = 40)	p
Pulmonar	27 (67.5%)	34 (85%)	0.11
Hemocultivo	0	5 (12.5%)	0.054
Urinario	3 (7.5%)	0	0.24
Tejido blando	13 (32.5%)	6 (15%)	0.11

Fuente: archivos clínicos del Hospital General Ticomán.

Cuadro 4. Comorbilidades por grupo

Variable	Vivos (n = 40)	Muertos (n = 40)	p
Diabetes mellitus	7 (17.5%)	14 (35%)	0.12
Hipertensión arterial	10 (25%)	17 (42.5%)	0.15
Enfermedad renal crónica	6 (15%)	8 (20%)	0.76
Insuficiencia cardíaca	1 (2.5%)	2 (5%)	> 0.9
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	3 (7.5%)	4 (10%)	> 0.9
Infección por VIH	0	1 (2.5%)	> 0.9
Insuficiencia hepática	0	2 (5%)	0.49
Enfermedad de Parkinson	0	1 (2.5%)	> 0.9
Fibrosis quística	1 (2.5%)	0	> 0.9

Fuente: archivos clínicos del Hospital General Ticomán.

contraban los pacientes, con valor de $p = 0.012$ (Figura 3).

Dentro del análisis de regresión logística, se encontró que la diabetes mellitus se considera un factor de riesgo de mortalidad estadísticamente significativo cuando se asocia con la ventilación mecánica, con valor $p = 0.048$, exponente beta ($Exp\beta$) 3.2. Si el paciente no requería apoyo mecánico ventilatorio, se encontró un valor protector con $p = 0.037$ y exponente beta ($Exp\beta$) 0.28.

Al dividirse la población que ameritó apoyo mecánico ventilatorio menos de 7 días y más de 7 días, se realizó a partir de tabla contingencia, valor $p=0.0013$, OR 11 (IC95%,

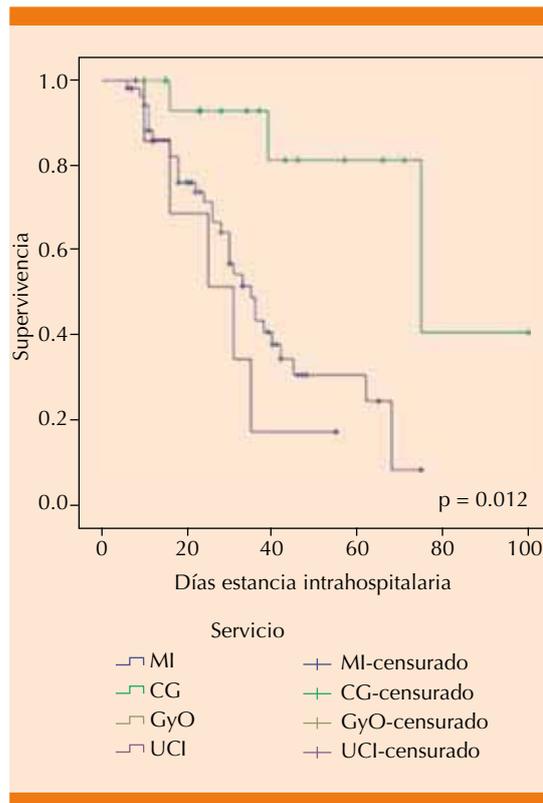


Figura 3. Supervivencia por servicio de hospitalización.

MI: medicina interna; CG: cirugía general; GyO: ginecología y obstetricia; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Fuente: archivos clínicos del Hospital General Ticomán.

2.1-55.6), con lo que la intubación prolongada (> 7 días) se determinó factor de riesgo de mortalidad.

DISCUSIÓN

Se han realizado varios estudios de la mortalidad y morbilidad de pacientes infectados con *Acinetobacter*, así como los factores relacionados con las mismas. Desde que en 1986 se estableciera la nueva taxonomía del género *Acinetobacter*, *A. baumannii* se ha convertido en un patógeno nosocomial nocivo, de difícil control y tratamiento. En poco tiempo ha alcanzado una amplia



distribución por los países industrializados. El objetivo principal de este estudio fue determinar la frecuencia de infecciones nosocomiales por *Acinetobacter baumannii*, identificar las características que inciden en la probabilidad de ocurrencia de estas infecciones y determinar la mortalidad en los pacientes con infección por *Acinetobacter baumannii* en el Hospital General de Ticomán.

La infección por *Acinetobacter* conlleva aumento en la estancia hospitalaria, de los gastos hospitalarios y de la mortalidad. De manera global la tasa de infección es mayor en pacientes con enfermedades crónico-degenerativas. En nuestro estudio 77 pacientes (96%) tenía algún tipo de comorbilidad, de éstos 28% tenía dos o más comorbilidades crónico-degenerativas, la más común fue la hipertensión arterial sin significación estadística. En un estudio realizado por Ponce de León-Rosales y colaboradores¹³ se encontró que de 895 pacientes con estancia en UCI en México, 521 pacientes estaban infectados, 23.2% tenía una infección nosocomial, ya que son las áreas hospitalarias con mayor riesgo de aparición de infecciones nosocomiales debido a la proporción de pacientes con dispositivos invasivos y al estado crítico que muchas veces requieren la administración de antibióticos de amplio espectro y antiácidos, mismos que se han asociado con mayor riesgo. La neumonía fue la infección más común (39.7%), seguida de la infección urinaria (20.5%), herida quirúrgica (13.3%) y del torrente sanguíneo (7.3%).¹⁴ En este estudio se observó que la mayor parte de los pacientes (67%) se encontraban hospitalizados en el servicio de Medicina Interna; sin embargo, hay que tomar en cuenta que cierto porcentaje de nuestra población es transferido de la UCI sin tener aún reporte de cultivos o sin haberlos realizado. En cuanto al estudio de supervivencia la estancia en Medicina Interna aumenta la mortalidad en nuestro estudio.

Kim y su grupo evaluaron los factores de riesgo y su mortalidad a 30 días en pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos. Los factores de riesgo relacionados independientemente con bacteriemia por *A. baumannii* incluyen quimioterapia previa o tratamiento de radioterapia (OR 3.6; $p = 0.003$), la inserción reciente de catéter venoso central (OR 5.7; $p < 0.001$) o la inserción de drenaje abdominal (OR 21.9; $p = 0.004$), el número de antibióticos administrados (OR 1.3; $p = 0.016$) e insuficiencia respiratoria en la UCI (OR 2.5; $p = 0.035$).¹⁵ Una característica que se estudió en nuestra población fue la existencia de acceso venoso central como factor de riesgo de mortalidad; sin embargo, sin significación estadística ($p = 0.26$) al comparar ambos grupos.

Tsakiridou y su grupo evaluaron los factores de riesgo de neumonía asociada con ventilación mecánica debida a *Acinetobacter baumannii* y demostraron que la estancia en la UCI ($p < 0.001$), la incidencia de otras infecciones ($p = 0.002$; infección de las vías urinarias, infección relacionada con el catéter y bacteriemia), o sepsis ($p < 0.001$) se incrementaron significativamente en pacientes con neumonía asociada con ventilación mecánica por *A. baumannii* en comparación con pacientes sin ventilación mecánica.¹⁶ En nuestro estudio el foco pulmonar fue el proceso infeccioso más frecuente, sin significación estadística al comparar los grupos de mortalidad; sin embargo, el uso de apoyo mecánico ventilatorio por más de siete días se consideró factor de riesgo. En una revisión de 5000 infecciones de las vías urinarias en unidades de cuidados intensivos en Estados Unidos, 1.6% se debió a *Acinetobacter* y 95% de estas infecciones se asociaron con catéteres urinarios. La infección de las vías urinarias adquiridas en la comunidad puede ocurrir, pero es rara.¹⁷ En nuestro estudio el foco urinario se observó de manera general en 4%, y no tuvo significación estadística relacionada con la mortalidad.

CONCLUSIÓN

La infección por *Acinetobacter baumannii* en pacientes hospitalizados aumenta su mortalidad. Padecer diabetes mellitus, foco infeccioso pulmonar y requerir apoyo mecánico ventilatorio por más de siete días son factores que disminuyen la supervivencia del paciente. Medicina interna es el servicio con mayor población infectada por *Acinetobacter*, aunque parte de nuestros pacientes proviene de la unidad de cuidados intensivos.

REFERENCIAS

- Muñoz-Price LS, Arheart K, Nordmann P, Boulanger AE, Cleary T, Alvarez R, Pizano L, Namias N, Kett DH, Poirel L. Eighteen years of experience with *Acinetobacter baumannii* in a tertiary care hospital. *Crit Care Med* 2013;41(12):27-33.
- Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernández-Hinojosa E. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med* 2005;31(5):649.
- Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, Fridkin SK. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29(11):996.
- Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis* 2006; 42(5):692.
- Allen DM, Hartmann BJ. *Acinetobacter* species. En: Mandell GL, Bennet J, Dolin R, editores. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Fifth edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000;2339-2344.
- Richards AM, Abu Kwaik Y, Lamont RJ. Código azul: *Acinetobacter baumannii*, un patógeno nosocomial con un papel en la cavidad oral. *Mol Oral Microbiol* 2015 Feb;30(1):2-15. Epub 2014 27 de septiembre.
- Garnacho J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Diaz E, Rello J. Clinical impact of pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients: a matched cohort study. *Crit Care Med* 2003;31(10):2478.
- Chen HP, Chen TL, Lai CH, Fung CP, Wong WW, Yu KW, Liu CY. Predictors of mortality in *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect* 2005;38(2):127.
- Davis KA, Moran KA, McAllister CK, Gray PJ. Infecciones de extremidades de *Acinetobacter* multirresistentes en soldados. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1218.
- Chiang WC, Su CP, Hsu CY y col. Celulitis bacteriémica adquirida en la comunidad causada por *Acinetobacter baumannii*. *J Formos Med Assoc* 2003;102:650.
- Metan G, Alp E, Yildiz O y col. Experiencia clínica con tige-ciclina en el tratamiento de infecciones por *Acinetobacter* resistentes a carbapenem. *J Chemother* 2010;22:110.
- Cai Y, Chai D, Wang R y col. Resistencia a colistina de *Acinetobacter baumannii*: informes clínicos, mecanismos y estrategias antimicrobianas. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1607.
- Ponce de León-Rosales SP, Molinar-Ramos F, Domínguez-Cherit G, Rangel-Frausto MS, Vázquez-Ramos VG. Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: a multicenter study. *Crit Care Med* 2000 May;28(5):1316-21.
- Medición de la prevalencia de infecciones nosocomiales en hospitales generales de las principales instituciones públicas de salud. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México DF, 11 de noviembre, 2011.
- Song-Yee L, et al. Risk factors for occurrence and 30-day mortality for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in an intensive care unit. *J Korean Med Sci* 2012 Aug;27(8):939-47.
- Tsakiridou E, Makris D, Daniil Z, et al. *Acinetobacter baumannii* infection in prior ICU bed occupants is an independent risk factor for subsequent cases of ventilator-associated pneumonia. *BioMed Research Int* 2014.
- Gaynes R, Edwards JR, Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales. Descripción de las infecciones nosocomiales causadas por bacilos gramnegativos. *Clin Infect Dis* 2005;41:848.



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



El cicatrizante y regenerador tisular elegido por los expertos.

Aviso No. 183300202C5806 SSA.

Referencias: 1.- IPPR No. 153300202C5581 Italdermol® Familia.
2.-Romanelli M, et al. Clinical evaluation of the efficacy and safety of a medical device in various forms containing *Triticum vulgare* for the treatment of venous leg ulcers - a randomized pilot study Drug Desing, Development and Therapy 2015: 9 2787-2792.

Italmex
P H A R M A

Italdermol[®]
Triticum vulgare

ITALDERMOL[®]
Triticum vulgare

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Crema

Fórmula: Cada 100 g de crema contienen:

Extracto acuoso de *Triticum vulgare*15 g

Aditivo, agente antimicrobiano o conservador: 2-Fenoxietanol. 1 g

Excipiente cbp100 g

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento tópico, en general, de todas las alteraciones del tejido dérmico que necesitan reactivación de los procesos de neoformación epitelial o que impliquen una alteración químico-histológica:

- Quemaduras de cualquier grado y extensión.
- Alteraciones ulcero-distróficas (úlceras por decúbito, llagas)
- Retrasos en la cicatrización de heridas.
- Cirugía plástica y estética.
- Dermatitis, úlceras del pezón durante la lactancia y dermatitis del pañal.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

El Italdermol es bien tolerado y no se conoce a la fecha contraindicación alguna.

PRECAUCIONES GENERALES

El uso prolongado de todos los productos de uso tópico puede ocasionar la aparición de fenómenos como la dermatitis medicamentosa. En caso de suceder esto, se debe suspender el tratamiento.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No se conocen a la fecha. En caso de Embarazo o Lactancia, consulte a su médico.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Italdermol es bien tolerado y no se conocen efectos secundarios.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se conocen a la fecha.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENÉISIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

En los estudios llevados a cabo en ratas y conejos por administración sistémica y aplicación tópica, Italdermol resultó exento de efectos nocivos durante la gestación y de actividad teratogénica, tanto por administración sistémica (dosis de 1 mL/Kg por vía I.M.) como por aplicación tópica (2 mg/Kg de crema igual a 300 mg/Kg de extracto acuoso de *Triticum vulgare*).

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Aplicar suavemente y en suficiente cantidad para cubrir la lesión, dos veces al día por vía tópica. La duración del tratamiento se determinará de acuerdo a la respuesta de la lesión.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Si ocurre ingesta accidental, debe considerarse la administración de un vomitivo y el paciente debe recibir medidas generales de apoyo.

PRESENTACIONES

Caja con tubo con 10 g o 30 g.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

LABORATORIO

Italmex, S.A.

Calzada de Tlalpan No. 3218

Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850,

Deleg. Coyoacán, D.F. México.

REGISTRO

Reg. No. 114M92 SSA IV

Clave IPP: 143300422A0142

® Marca Registrada.

Italmex
P H A R M A



Estabilidad de la hemoglobina sérica posterior a la transfusión de glóbulos rojos en pacientes adultos en el servicio de medicina interna

Stability of serum hemoglobin after red blood cell transfusion in adult patients assisted at an internal medicine service.

José Mauricio García-Habeych,¹ Jorge Armando Leal-Medrano,² Mario Andrés Arenas-Mantilla,³ Nelson Encarnación Daza-Bolaño,³ Reynaldo Mauricio Rodríguez-Amaya^{2,4}

Resumen

OBJETIVO: Evaluar la estabilidad de la concentración de hemoglobina sérica posterior a la transfusión de glóbulos rojos empaquetados en el tiempo.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio de cohorte prospectivo analítico, efectuado de septiembre de 2015 a mayo de 2016, que incluyó pacientes mayores de 18 años de edad, quienes cursaban con anemia que fue corregida mediante la transfusión de glóbulos rojos empaquetados. Se cuantificó la concentración de hemoglobina sérica inicial, una y seis horas después de la transfusión de glóbulos rojos empaquetados con el dispositivo HemoCue B Hemogloblin. Se evaluó la estabilidad de la concentración de hemoglobina sérica. Se consideró significativo un cambio en la concentración sérica de hemoglobina > 0.5 g/dL.

RESULTADOS: Se incluyeron 121 pacientes. Los diagnósticos principales fueron: sepsis (60.3%), enfermedad renal crónica (31.4%) y cáncer hematológico (24.8%). La hemoglobina sérica promedio inicial fue de 6.9 ± 4.4 g/dL, después de la transfusión de glóbulos rojos empaquetados fue de 9.2 ± 1.5 g/dL (a la hora) y de 9.19 ± 1.5 g/dL (a las seis horas). La diferencia en la concentración de hemoglobina fue -0.007 g/dL ($p = 0.94$). Mediante un modelo de regresión logística se documentó la estabilidad de la concentración de hemoglobina sérica en el tiempo.

CONCLUSIONES: La concentración de hemoglobina posterior a la transfusión de glóbulos rojos empaquetados es estable en el tiempo y no se ve afectada por los padecimientos concomitantes, número de unidades de glóbulos rojos empaquetados administradas y variables antropométricas.

PALABRAS CLAVE: Transfusión; glóbulos rojos; hemoglobina.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the stability of serum hemoglobin concentration after packaged red blood cell units (PRBC) transfusion.

MATERIAL AND METHOD: A prospective analytical cohort was done from September 2015 to May 2016 including patients older than 18 years who were enrolled with the diagnosis of anemia that was corrected by PRBC transfusion ($n = 121$). Initial serum hemoglobin concentration was quantified at one hour and six hours after PRBC transfusion with the HemoCue B Hemoglobin device. The stability of post-transfusion serum hemoglobin was evaluated. A change in serum hemoglobin concentration > 0.5 g/dL was considered significant.

RESULTS: The main diagnoses were sepsis (60.3%), chronic kidney disease (31.4%) and hematologic cancer (24.8%). The initial mean serum hemoglobin was 6.9 ± 4.4 g/dL, at one hour 9.2 ± 1.5 g/dL and 9.19 ± 1.5 g/dL at 6 hours following PRBC transfusion. The difference in hemoglobin concentration was -0.007 g/dL ($p = 0.94$). Using a logistic regression model the stability of serum hemoglobin concentration over time was documented.

¹ Internista.

² Médico general.

³ Internista hematólogo.

⁴ Magister en Epidemiología. Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Recibido: 7 de julio 2018

Aceptado: 27 de noviembre 2018

Correspondencia

Jose Mauricio García Habeych
josgarha@gmail.com

Este artículo debe citarse como

García-Habeych JM, Leal-Medrano JA, Arenas-Mantilla MA, Daza-Bolaño NE, Rodríguez-Amaya RM. Estabilidad de la hemoglobina sérica posterior a la transfusión de glóbulos rojos en pacientes adultos en el servicio de medicina interna. Med Int Méx. 2019 julio-agosto;35(4):485-491. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i4.2369>

CONCLUSION: The hemoglobin concentration following PRBC transfusion is stable over time, and is not affected by concomitant diseases, number of PRBC units administered and anthropometric variables.

KEYWORDS: Transfusion; Red blood cells; Hemoglobin.

ANTECEDENTES

La anemia es una afección clínica definida que representa de manera general el estado nutricional y de salud de un individuo.¹ Afecta a 24.8% de la población global y en Colombia se considera un problema de salud pública.^{2,3} Aunque la causa de la anemia es variada,³ cuando los síntomas son muy severos o la concentración de hemoglobina se encuentra por debajo de cifras consideradas adecuadas (hemoglobina < 7 g/dL),⁴ se recomienda la transfusión de glóbulos rojos empaquetados.⁴⁻¹¹ Según la Red Nacional de Bancos de Sangre y Servicios de Transfusión de Colombia,¹² el principal hemocomponente transfundido es la unidad de glóbulos rojos empaquetados (55.4% de los hemocomponentes disponibles), con disponibilidad de 12 unidades por cada mil habitantes. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la disponibilidad de glóbulos rojos empaquetados debe ser 36.8 unidades por cada mil habitantes,¹³ lo que significa para Colombia una demanda no satisfecha estimada de 900,000 unidades al año.¹²

El servicio de Medicina Interna es uno de los tres principales prescriptores de este escaso recurso en Colombia¹⁴ y aunque existen varias guías de práctica clínica que intentan optimizar el uso de glóbulos rojos empaquetados; sigue siendo frecuente la conducta de esperar hasta seis horas tras la transfusión de éstos para evaluar, mediante la concentración de hemoglobina sérica, la respuesta a la transfusión, sin

evidencia científica que justifique tal espera.¹⁵ Solo una guía hace referencia al control de hemoglobina sérica postransfusión, pero no específica en qué momento o tiempo éste debe realizarse.¹⁰ La evaluación más oportuna de la hemoglobina sérica posterior a la transfusión permitiría evitar transfusiones innecesarias, disminuir el riesgo de eventos adversos asociado con las transfusiones y reducir el consumo de un recurso médico escaso.^{10,16}

El objetivo de este estudio es evaluar la estabilidad de la concentración sérica de hemoglobina una y seis horas después de la transfusión de glóbulos rojos empaquetados y la relación entre la estabilidad y los diagnósticos clínicos, las variables antropométricas y el número de unidades de glóbulos rojos empaquetados transfundidas por receptor.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de cohorte prospectiva analítica, desarrollado en pacientes receptores de glóbulos rojos empaquetados. La recolección de los participantes se realizó de septiembre de 2015 a mayo de 2016. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad hospitalizados por la especialidad de Medicina Interna en el Hospital Universitario de Santander, Colombia, con diagnóstico de anemia (según los criterios de la OMS para la edad y el género),¹ a quienes su médico tratante indicó transfusión de glóbulos rojos empaquetados, el momento, según grado



de severidad de la anemia, y número de unidades transfundidas por paciente fueron a criterio del grupo tratante; participando solo si era la primera vez durante la estancia hospitalaria que eran transfundidos. Se excluyeron los pacientes a quienes se les documentaran eventos hemorrágicos, en el examen físico o historia clínica, durante las 48 horas previas a la transfusión y los receptores de hemocomponentes diferentes a glóbulos rojos empaquetados en las 24 horas previas a la transfusión.

Tamaño de muestra y análisis estadístico

Se realizó un muestreo no probabilístico, considerando un poder de 80% y error alfa de 5%, para detectar una diferencia ≥ 0.5 g/dL entre la concentración de hemoglobina sérica a la hora y seis horas postransfusión, determinando una muestra de 90 pacientes para el estudio. Las variables cuantitativas de acuerdo con su distribución, fuese normal o no normal, se describen con medidas de tendencia central y de dispersión. Se realizó un análisis de regresión logística para identificar los factores relacionados con una diferencia de hemoglobina sérica en el tiempo ≥ 0.5 g/dL entre la medición a la hora y seis horas postransfusión.

Recolección de muestra

Los médicos pertenecientes al servicio de Medicina Interna fueron capacitados para identificar los pacientes con criterios de inclusión en el estudio. De igual forma, el personal de enfermería fue capacitado para unificar el proceso de transfusión de glóbulos rojos empaquetados y la recolección de muestras sanguíneas según el protocolo del Hemocentro de Santander. Las unidades de glóbulos rojos empaquetados fueron suministradas por el Hemocentro de Santander previas pruebas estandarizadas. La transfusión debía ser iniciada en los 30 minutos siguientes a la entrega de la unidad de glóbulos rojos empa-

quetados en el servicio de estancia del paciente y se programó que su administración fuese realizada en un lapso mínimo de 60 minutos y máximo de 240 minutos por unidad. Si se indicaba la transfusión de más de una unidad de glóbulos rojos empaquetados por paciente, el intervalo para iniciar una nueva transfusión no debía ser mayor a 30 minutos. Se recolectaron muestras sanguíneas a la hora y seis horas después de la finalización de la transfusión.

Para la determinación de la concentración de hemoglobina sérica, en g/dL, se usó el dispositivo HemoCue B Hemoglobin[®], propiedad del Hemocentro de Santander. Este dispositivo está calibrado según los métodos de referencia e indicaciones del Consejo Internacional de Normalización en Hematología.¹⁷ Mediante una muestra de sangre de 10 μ L, fuese de origen arterial, venoso o capilar, registra la concentración sérica de hemoglobina, con coeficiente de correlación entre origen de las muestras $> 95\%$ ^{17,18} y con intervalo de detección de 0 a 25.6 g/dL.¹⁷

Consideraciones éticas

La participación en este estudio se realizó en concordancia con las normas éticas internacionales, declaración de Helsinki, reporte Belmont y guías CIOMS, y de acuerdo con la regulación Colombiana, resolución 8430 de 1993. Se solicitó consentimiento informado por escrito a todos los participantes. El estudio fue evaluado y aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario de Santander y el Comité de Ética en Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander.

RESULTADOS

Se reclutaron 121 pacientes durante el periodo del estudio, con mediana de edad de 53 años. El 50.4% de los participantes fueron de sexo masculino y 49.6% estaban hospitalizados en el

servicio de urgencias al momento de su participación. Los diagnósticos más frecuentes fueron enfermedad infecciosa aguda/sepsis, enfermedad renal crónica (con 16 pacientes en terapia de reemplazo renal) y cáncer de origen hematológico. Los datos antropométricos solo pudieron ser recolectados en 91 pacientes, debido a la gravedad de su condición en el momento de la evaluación. Las características clínicas basales se describen en el **Cuadro 1**.

La media de la concentración sérica de hemoglobina previa a la transfusión fue 6.9 ± 4.4 g/dL; se encontró anemia severa en 82.6% de los participantes y asociación con bicitopenia en 31.4% y con pancitopenia en 22.3% de los pacientes.

Se transfundieron 217 unidades de glóbulos rojos empaquetados, 38% de los pacientes recibieron una unidad, 49.6% dos unidades, 7.4% tres unidades y 4.9% cuatro unidades. La media del aumento en la concentración sérica de hemoglobina fue de 2.2 ± 1.4 g/dL entre el control a seis horas de finalizar la transfusión y el valor basal (prueba t, $p = 0.001$). El aumento promedio de la concentración de hemoglobina por unidad de glóbulos rojos empaquetados transfundidos fue 1.8 g/dL (intervalo de confianza [IC] 1.53-2.23), 1.12 g/dL (IC 0.95-1.3), 1.22 g/dL (IC 0.99-1.46) y 0.68 g/dL (IC 0.23-1.13), en pacientes que recibieron una, dos, tres y cuatro unidades, respectivamente (prueba t, $p \leq 0.001$). **Figura 1**

Con respecto al índice de masa corporal (IMC), según las categorías de la OMS, la variación de la hemoglobina postransfusión a las seis horas fue de 2.54 g/dL (IC 1.91-3.18) en pacientes con bajo peso, 2.36 g/dL (IC 1.96-2.75) en peso normal, 1.72 g/dL (IC 1.19-2.24) en sobrepeso y 1.53 g/dL (IC 0.66-2.4) en obesidad (análisis de variancia $p = 0.12$). Por área de superficie corporal (SC), estableciendo categorías según la distribución por cuartiles (Q), el control seis

Cuadro 1. Características de la población analizada

VARIABLES DEMOGRÁFICAS	Valor (n = 121)
Edad (mediana y rango intercuartílico), años	53 (37.5-69.5)
Género masculino, núm. (%)	61 (50.4)
VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS	Valor (n = 91)
Peso (mediana y rango intercuartílico), kg	62.5 (48.2-71.5)
Talla (mediana y rango intercuartílico), metros	1.65 (1.57-1.67)
Área de superficie corporal (mediana y rango intercuartílico), m ²	1.61 (1.46-1.75)
Índice de masa corporal (mediana y rango intercuartílico), kg/m ²	22.8 (17.2-28.9)
SERVICIO DE HOSPITALIZACIÓN, núm., (%)	Valor (n = 121)
Urgencias adultos	60 (49.6)
Sala de hospitalización mujeres	26 (21.5)
Sala de hospitalización hombres	15 (12.4)
Hematología adultos	20 (16.5)
DIAGNÓSTICOS ASOCIADOS, núm. (%)*	Valor (n = 121)
Enfermedad infecciosa aguda-sepsis	73 (60.3)
Enfermedad renal crónica	37 (31.4)
TFGe (CKD-EPI) > 30-60 mL/min	11
TFGe (CKD-EPI) < 30 mL/min	26
Terapia de reemplazo renal	16
Cáncer hematológico: leucemia-linfoma	30 (24.8)
Hipotiroidismo	28 (23.1)
Diabetes mellitus	22 (18.1)
Cáncer no hematológico	15 (12.4)
Insuficiencia cardiaca (FeVI < 40%)	13 (10.7)
VIH/SIDA	12 (9.9)
Síndrome coronario agudo	7 (5.8)
Cirrosis	5 (4.1)
Anemia de células falciformes	2 (1.6)

* Los pacientes tenían más de un diagnóstico al momento de su participación en el estudio.

TFGe: tasa de filtración glomerular estimada; CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; FeVI: fracción de eyección ventricular izquierda; VIH/SIDA: virus de inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

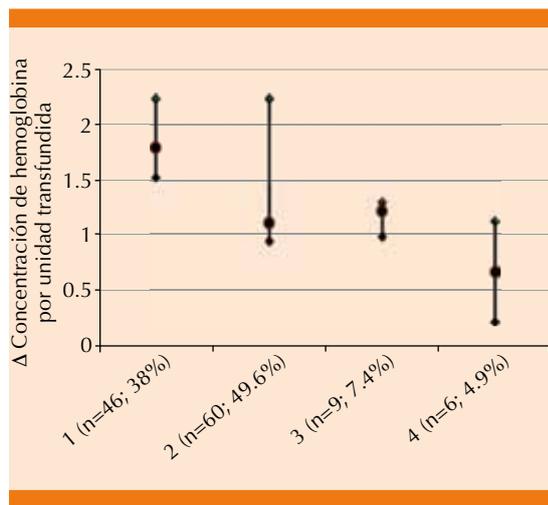


Figura 1. Variación de la concentración de hemoglobina posterior a la transfusión por unidad de glóbulos rojos recibidos según el número total de unidades por receptor.

horas postransfusión mostró una variación de en la concentración de hemoglobina de 3.05 g/dL (IC 2.0-4.0), 2.55 g/dL (IC 1.41-3.68), 1.97 g/dL (1.36-2.57) y 1.69 g/dL (IC 1-2.37) para los pacientes con SC < 1.46m² (Q₁), SC 1.46-1.62m² (Q₂), SC 1.62-1.74m² (Q₃) y SC > 1.74m² (Q₄), respectivamente (análisis de variancia, p = 0.14).

El promedio de la concentración de hemoglobina posterior a la transfusión de glóbulos rojos fue 9.2 ± 1.50 g/dL a la hora y 9.19 ± 1.54 g/dL a las seis horas. La diferencia entre la concentración de hemoglobina sérica a una y seis horas fue de -0.007 g/dL (prueba t, p = 0.94). Se encontró correlación alta entre la hemoglobina a una y seis horas posterior a la transfusión (prueba de Spearman, 74.7%, p ≤ 0.001). La variación entre la concentración sérica de hemoglobina a la hora y seis horas por número de unidades de glóbulos rojos transfundidos no fue estadísticamente significativa (prueba t, p = 0.17). **Cuadro 2**

Se evaluó la diferencia entre la concentración de hemoglobina a la hora y seis horas según las

Cuadro 2. Diferencia de la concentración de hemoglobina a la hora y seis horas por unidad de glóbulos rojos transfundidos

Unidades de glóbulos rojos transfundidas	Pacientes receptores, núm. (%)	Variabilidad de la hemoglobina por unidad transfundida, media ± DE
1	46 (38)	0.22 ± 0.9
2	60 (49.6)	-0.06 ± 1.2
3	9 (7.4)	-0.56 ± 1.1
4	6 (4.9)	-0.29 ± 1.1
Total	121 (100)	-0.007 ± 1.1

categorías del IMC mediante un modelo de regresión logística, ajustado por las variables sexo, edad, superficie corporal y número de unidades de glóbulos rojos transfundidos por paciente, sin evidenciar interacciones que afectararan la estabilidad de la concentración sérica de hemoglobina en el tiempo (**Cuadro 3**).

DISCUSIÓN

Este estudio describe el comportamiento y variabilidad de la concentración sérica de hemoglobina en el tiempo posterior a la transfusión de glóbulos rojos empaquetados en pacientes con anemia y múltiples afecciones conjuntas, receptores de un amplio rango de unidades de glóbulos rojos, y demuestra la estabilidad entre los controles realizados una y seis horas postransfusión. Lo anterior busca reevaluar una práctica médica habitual en Colombia, que carece de respaldo basado en la evidencia.

La distribución por género y edad de los participantes fue semejante a la reportada en publicaciones previas;^{15,19,20} sin embargo, resalta el estado nutricional de la población participante en este estudio, encontrando bajo peso en más de 50% de la muestra (en los pacientes que fue posible evaluar las características antropométricas). El estado nutricional de la población

Cuadro 3. Análisis multivariado del comportamiento de la hemoglobina una y seis horas después de la transfusión según variable de IMC crudo y ajustado por sexo, edad, número de unidades de glóbulos rojos empaquetados transfundidos y superficie corporal

IMC (kg/m ²)	Análisis crudo			Análisis ajustado				
	OR	IC	p	OR	IC	p		
Bajo peso (< 18.5)	0.5	0.2	1.6	NS	0.4	0.1	1.4	NS
Sobrepeso (> 25)	0.7	0.2	2.0	NS	0.6	0.2	2.3	NS
Obesidad (> 30)	0.4	0.1	2.2	NS	0.1	0.02	1.0	0.06

NS: no significativo.

estudiada solo fue reportado por Pardo y su grupo,¹⁵ quienes observaron bajo peso en solo 14.6%. Esta diferencia puede deberse al hecho de que 82.6% de los pacientes de este estudio tenían anemia severa, la anemia es un marcador de desnutrición,¹⁻³ con relación directa entre la severidad de la anemia y el grado de desnutrición. No se encontró interacción del IMC con la respuesta a la transfusión de glóbulos rojos empaquetados ni con la estabilidad de la concentración sérica de hemoglobina en el tiempo.

La muestra de pacientes se recolectó entre los servicios de Urgencias de adultos, hospitalización de Medicina interna y de Hematología. Éstos representan a tres de los cinco servicios con mayor demanda de unidades de glóbulos rojos empaquetados en Colombia,¹⁴ este estudio es el de mayor población participante hasta el momento y con amplia variedad de diagnósticos vinculados con anemia. En contraste, Elizalde y su grupo¹⁹ incluyeron solo pacientes con anemia aguda por un evento hemorrágico, quienes en el momento de la transfusión se encontraban hemodinámicamente estables. Wiesen y colaboradores²⁰ incluyeron pacientes con anemia de origen médico y Pardo y su grupo,¹⁵ aunque incluyeron pacientes con neoplasias (26.8% leucemias, 19.5% linfomas y 12.2% cánceres no hematológicos), no especificaron las demás enfermedades concomitantes, lo que limita la generalización de sus resultados.

Con respecto al número de unidades de glóbulos rojos transfundidas por paciente, en los estudios de Wiesen y su grupo²⁰ y Elizalde y colaboradores¹⁹ tomaron como criterio de inclusión la corrección de la anemia únicamente con transfusión de dos unidades de glóbulos rojos, correspondiente a la práctica habitual en 75.6% de participantes por parte de Pardo y su grupo.¹⁵ Esto solo ocurrió en 50% de nuestra muestra, lo que permite la evaluación de la concentración de hemoglobina por unidad transfundida en un amplio rango de unidades transfundidas por paciente, demostrando que la estabilidad de la concentración de la hemoglobina en el tiempo no se ve afectada por esta variable.

Entre las limitaciones de este estudio resalta el desarrollo en un único centro de atención médica. Además, al ser un estudio observacional, no tuvimos participación en el manejo médico de los pacientes participantes ni en el estudio etiológico de la anemia. La búsqueda de sangrado digestivo oculto mediante endoscopia y colonoscopia se realizó en 28.9 y 8.2% de la población participante, respectivamente. Por tanto, se desconoce el número real de pacientes que pudieran cursar con un sangrado gastrointestinal activo en el momento de la recolección de la muestra y cómo afectaría esto la variabilidad en el tiempo de la concentración de hemoglobina, lo que puede explicar por qué en los individuos con anemia severa, receptores de cuatro unida-



des de glóbulos rojos empaquetados, el aumento de la hemoglobina no fue el esperado.

Los resultados de este estudio demuestran la estabilidad de la concentración de hemoglobina sérica en el tiempo posterior a la transfusión de glóbulos rojos empaquetados en pacientes con anemia severa, que no fue afectada por las variables antropométricas, el número de unidades de glóbulos rojos empaquetados transfundidas o los diagnósticos clínicos concomitantes. Es necesario realizar estudios que evalúen el efecto de mediciones más tempranas de la hemoglobina sérica en la evolución clínica del paciente, costos de la atención y tiempo de estancia hospitalaria.

REFERENCIAS

- Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. [Internet]. 2011. Disponible en: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/es/>
- Mujica-Coopman M, Brito A, Lopez D. Prevalence of Anemia in Latin America and the Caribbean. *Food Nutr Bull* 2015;36 (Supplement 2):S119-28.
- Kassebaum N, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf S. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014;123(5):615-24.
- Carson J, Grossman B. Red blood cell transfusion: A clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2012;157:49-58.
- Carson JL, Guyatt G, Heddle N. Clinical Practice Guidelines From the AABB. Red blood cell transfusion thresholds and storage. *J Am Med Assoc* 2016;316(19):2025-2035.
- Napolitano L, Kurek S. Clinical practice guideline: Red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med* 2009;37:3124-57.
- American Society of Anesthesiologists. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. *Anesthesiology* 2006;105:198-208.
- British Society of Haematology. Guidelines for the clinical use of red blood cell transfusions. *Br J Haematol* 2001;113:24-31.
- Retter A, Wyncoll D. Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. *Br J Haematol* 2013;160:445-64.
- National Institute for Health and Care Excellence. *Blood Transfusion* 2015;157-99.
- Guía rápida para tomar decisiones en medicina transfusional. [Internet]. Instituto Nacional de Salud Colombia. 2010 [citado 25 de noviembre de 2014]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Red-Nacional-Laboratorios/Paginas/marco-Legal-documentos-tecnicos-y-estadisticas.aspx>
- Instituto Nacional de Salud Colombia. Informe nacional de indicadores red nacional de bancos de sangre y servicios transfusionales 2012. [Internet]. Instituto Nacional de Salud Colombia.; 2012 [citado 22 de mayo de 2014]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co:81/lineas-de-accion/Red-Nacional-Laboratorios/reas%20Estrategicas/Informe%20Red%20Bancos%20de%20Sangre%202012.pdf>
- 10 datos sobre las transfusiones de sangre [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2013 [citado 18 de junio de 2014]. Disponible en: http://www.who.int/features/factfiles/blood_transfusion/es/
- Instituto Nacional de Salud Colombia. Informe nacional de indicadores. Red nacional bancos de sangre y servicios de transfusion. 2014. 2014 [citado 11 de noviembre de 2014]; Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Red-Nacional-Laboratorios/reas%20Estrategicas/Informe%20Anual%20Red%20Sangre%202014.pdf>
- Pardo J, Panqueva U. Rompiendo un mito en el control de la hemoglobina/hematocrito postransfusión. *Acta Medica Colomb* 2010;35(1):2-7.
- Edwards J, Morrison C, Mohiuddin M. Patient blood transfusion management: discharge hemoglobin level as a surrogate marker for red blood cell utilization appropriateness. *Transfusion (Paris)* 2012;52:2445-51.
- HemoCue. HemoCue Worldwide [Internet]. [citado 22 de agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.hemocue.com/~media/hemocue-images/hemocuedotcom-images/product-images/hb/pdf-folders-etc/hb-201-dm-system.pdf?la=en>
- Muñoz Gomez M, Naviera Abeigon E. Exactitud y precisión de la determinación inmediata de hemoglobina con el HemoCue B en pacientes urgentes, quirúrgicos y críticos. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2003;50:332-9.
- Elizalde J, Clemente J. Early changes in hemoglobin and hematocrit levels after packed red cell transfusion in patients with acute anemia. *Transfusion (Paris)* 1997;37:573-6.
- Wiesen A, Hospenthal D. Equilibration of hemoglobin concentration after transfusion in medical inpatients not actively bleeding. *Ann Intern Med* 1994;121:278-80.

Su eficacia sigue intacta...

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

El estándar
de oro en
epilepsia



Italmex
P H A R M A



fenidantoin-S[®]
fenitoína sódica

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Fórmula: Cada tableta contiene:

Fenitoína sódica..... 100 mg

Excipiente cbp..... 1 tableta

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Anticonvulsivante.

Epilepsia gran mal, epilepsia focal, motora o sensorial, epilepsia psicomotora o del lóbulo temporal.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al fármaco y en pacientes con padecimientos coronarios graves, insuficiencia hepática, anemia aplásica, lupus eritematoso y linfoma.

PRECAUCIONES GENERALES

El tratamiento con FENIDANTOIN S[®] nunca debe suprimirse bruscamente si no en forma paulatina. La interrupción brusca de la fenitoína en pacientes epilépticos puede precipitar un *status epilepticus*. Toda reducción, interrupción o sustitución de la droga debe hacerse reduciendo la dosis gradualmente.

FENIDANTOIN S[®] deberá usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, ya que el metabolismo del principio activo puede estar disminuido por ambos fármacos. No está indicado para el tratamiento del petit mal.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

El empleo de este medicamento durante el embarazo deberá hacerse valorando los beneficios contra los posibles riesgos, ya que ha sido reportada ampliamente su

relación con efectos congénitos del tubo neural de gravedad variable. No se use durante la lactancia.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Puede presentarse hiperplasia gingival con la terapia a largo plazo, reacciones alérgicas cutáneas, nistagmo, diplopía, ataxia, vértigo, disartria, confusión mental, mareo, insomnio, nerviosismo, calambres y cefalea; así como náuseas, gastralgia, anorexia, vómito y estreñimiento, también se han reportado erupciones, dermatitis eritematosa e hirsutismo.

Los efectos adversos serios como los cutáneos, en la médula ósea y el hígado, son probablemente manifestaciones de alergia a la droga. Aunque raros, exigen el raro de esta última.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

El metabolismo de la fenitoína puede verse alterado por el empleo simultáneo de barbitúricos, que pueden aumentar su velocidad de metabolización. Los anticoagulantes cumarínicos, disulfiram, fenilbutazona, isoniazida y sulfafenazol pueden aumentar las concentraciones séricas de la droga por inducir un bajo metabolismo.

Los antidepresivos tricíclicos pueden precipitar ataques epilépticos.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Existen algunos reportes que sugieren una relación entre el uso de fármacos anticonvulsivantes y una frecuencia más alta de alteraciones congénitas en niños cuyas madres los recibieron durante el embarazo.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

Oral.

Adultos: 1 tableta tres veces al día por vía oral después de las comidas.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La sobredosis por vía oral produce signos imputables al cerebelo y al sistema vestibular. Los efectos tóxicos de la medicación crónica son también principalmente efectos cerebeloso-vestibulares relacionados con la dosis, pero incluyen otros efectos sobre el SNC, cambios en la conducta, mayor frecuencia de la crisis, síntomas gastrointestinales, hiperplasia gingival, osteomalacia y anemia megaloblastica.

El hirsutismo es un efecto indeseable en las mujeres jóvenes. Estos fenómenos se soportan generalmente con un reajuste de la dosis.

La toxicidad en el sistema nervioso central y periférico es el efecto más constante de la sobredosis de fenitoína. Nistagmo, ataxia, diplopia, vértigo y otros efectos cerebelo-vestibulares son comunes.

También hay visión borrosa, midriasis, oftalmoplejia y reflejos tendinosos hiperactivos. Los efectos sobre la conducta incluyen hiperactividad, confusión, incoherencia, somnolencia y alucinaciones. En algunos pacientes se presentan neuropatías periféricas.

Se recomienda asistencia respiratoria y circulatoria y medidas de soporte; en casos de sobredosis agudas se puede considerar el uso de otros fármacos depresores del SNC, inclusive el alcohol.

PRESENTACIONES

Caja con 50 o 100 tabletas.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

LABORATORIO ITALMEX, S. A.

Calzada de Tlalpan No. 3218

Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850,

Deleg. Coyoacán, D.F. México.

REGISTRO

Reg. No. 54346 SSA IV

© Marca Registrada

IPP No. 14330023AI0006

Italmex
P H A R M A

BIBLIOGRAFÍA:

¹ Tudur Smith C, Marson AG, Clough HE, Williamson PR. Terapia única con carbamazepina versus fenitoína para la epilepsia. (Revisión Cochrane traducida). 2008 (2). Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

² Talati R, Scholle JM, Phung OJ, et al. Effectiveness and Safety of Antiepileptic Medications in Patients With Epilepsy. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Dec. Report No.: 11(12)-EHC082-EF.

³ Flórez, J., Armijo, JA., Mediavilla, A. Farmacología humana; Cap.29 Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivos. 5ª ed. Masson 2008; 489-511



Evaluación física de la dinámica cardiaca durante 18 horas mediante una ley matemática

Physical evaluation of cardiac dynamics for 18 hours by a mathematical law.

Javier Rodríguez,¹ Jairo Jattin,² Jairo Bautista³

Resumen

OBJETIVO: Evaluar la dinámica cardiaca durante 18 horas mediante una ley matemática desarrollada en el contexto de la teoría de los sistemas no lineales y la geometría fractal, aplicada originalmente para evaluar la dinámica en 21 horas.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio retrospectivo en el que se realizó una inducción matemática con ocho registros electrocardiográficos continuos y ambulatorios con dinámicas normales y patológicas, efectuado de enero a diciembre de 2017. Se tomaron las cifras de la frecuencia cardiaca de cada registro y con ella se simuló una secuencia durante 18 horas para construir el atractor de la dinámica cardiaca. Se calculó la dimensión fractal de cada atractor y su ocupación espacial, para luego aplicar parámetros que diferenciaban entre dinámicas cardíacas normales de enfermedades agudas. Se realizó este mismo procedimiento con 32 dinámicas cardíacas normales y con diferentes afecciones cardíacas, determinando su diagnóstico matemático en 18 horas y calculando sensibilidad, especificidad y coeficiente Kappa.

RESULTADOS: Se diferenciaron sujetos con dinámicas cardíacas caóticas normales de agudas mediante los espacios de ocupación de los atractores evaluados con la ley matemática en 18 horas, que mostraron valores en la rejilla K_p entre 258 y 366 en normalidad y 43 y 195 en enfermedad aguda.

CONCLUSIÓN: La ley desarrollada permitió diagnosticar en 18 horas, aun en casos en que las dinámicas cardíacas no mostraran manifestaciones clínicas.

PALABRAS CLAVE: Geometría fractal; fractales.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the cardiac dynamic for 18 hours through a mathematical law developed in the context of nonlinear systems theory and fractal geometry that originally evaluated the dynamics in 21 hours.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective study was done performing a mathematical induction with 8 normal and pathological continuous and ambulatory electrocardiographic records from January to December 2017. From each registry, values of heart rate frequency were taken to simulate a sequence for 18 hours to build the attractor of the cardiac dynamic. Then, the fractal dimension of the attractors as well as their occupation spaces were calculated to later apply parameters that differentiated between normal cardiac dynamics from the pathological ones. The same procedure was performed with 32 normal and pathological cardiac dynamics, determining its mathematical diagnosis in 18 hours, calculating its sensibility, specificity and Kappa coefficient.

RESULTS: Subjects with normal chaotic dynamics were differentiated from the acute ones through occupation spaces calculated from the attractors evaluated with the mathematical law in 18 hours, which presented values in the K_p grid between 258 to 366 for normality and 43 to 195 for acute disease.

CONCLUSION: The developed law allowed to diagnose in 18 hours even in cases where the abnormal cardiac dynamics presented no clinical manifestations.

KEYWORDS: Fractal geometry; Fractals.

¹ Director del Grupo Insight. Centro de Investigaciones Clínica del Country, Bogotá, Colombia.

² Interno especial, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

³ Docente física, Universidad Militar Nueva Granada, Grupo Insight, Bogotá, Colombia.

Recibido: 22 de julio 2018

Aceptado: 9 de octubre 2019

Correspondencia

Javier Rodríguez Velásquez
grupoinight2025@yahoo.es

Este artículo debe citarse como

Rodríguez J, Jattin J, Bautista J. Evaluación física de la dinámica cardiaca durante 18 horas mediante una ley matemática. Med Int Méx. 2019 julio-agosto;35(4):492-500.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i4.2396>



ANTECEDENTES

En la bibliografía se encuentran trabajos desarrollados en el contexto de la teoría de los sistemas dinámicos y la geometría fractal. El primer sistema dinámico solucionado fue el sistema solar,¹ que dio origen a lo que hoy se conoce como la teoría de los sistemas dinámicos. Mediante esta teoría se puede estudiar el estado del sistema, analizando el comportamiento de sus variables con la evolución del sistema en el tiempo.² El espacio geométrico de estos sistemas se denomina espacio de fases, cuya figura geométrica es el atractor, con el que se describe la trayectoria del sistema y a dónde tiende.³ Existen trayectorias geométricas que pueden ser predecibles, como la trayectoria del sistema solar.⁴ Otra trayectoria es la caótica; el sistema se considera impredecible debido a la alta irregularidad de su forma geométrica, que es cuantificable con métricas geométricas no euclidianas como la fractal,^{5,6} aplicando para ello el método de Box-Counting.³

La Organización Panamericana de la Salud, en el informe de Prioridades para la salud cardiovascular en las Américas 2011, estima que la población adulta menor de 70 años tiene mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular en los próximos 10 años.⁷ En Colombia desde 2005, las enfermedades isquémicas del corazón, además de que constituyen la primera causa de muerte, tienden al aumento, pasando de 51.66 muertes por 100,000 habitantes en 1998 a 63.59 en 2010; en 2008 tuvo la tasa más alta en los últimos 10 años con 64.68 muertes por cada 100,000 habitantes.

Por esto, el área de la cardiología ha visto la necesidad de proponer nuevas investigaciones en poblaciones cada vez mayores, con las que puedan encontrarse las posibles causas que permitan comprender el comportamiento cardiaco, a partir del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) mediante los cambios

RR en el tiempo.⁸⁻¹⁰ Los resultados derivados de estas investigaciones son interpretados desde el principio de homeostasia,¹¹ con el que pueden afirmar que el organismo pierde capacidad para mantener el ritmo cardiaco constante cuando está en reposo, en consecuencia, las variaciones del ritmo cardiaco serán mayores durante la enfermedad o el envejecimiento.¹¹

Particularmente, con la VFC se busca comprender e interpretar las señales eléctricas del corazón almacenadas en equipos electrocardiográficos, utilizando para ello métodos cuyos índices de dominio del tiempo, dominio de la frecuencia y las medidas no lineales permitan medir las diferencias a largo plazo en el ciclo circadiano,¹² así como la variación autonómica respiratoria, entre otras.¹³ Sin embargo, nuevos estudios han reconocido la dificultad que surge al analizar el comportamiento de la dinámica cardiaca desde esta perspectiva, planteando, en cambio, que el reconocimiento de las series de tiempo fisiológico cuya "información oculta" aún contiene es posible mediante la aplicación de conceptos y técnicas de la física estadística, incluyendo la teoría del caos, a una amplia gama de problemas biomédicos hasta moleculares.^{14,15}

Se piensa en la existencia de una "información oculta" que al ser almacenada en este tipo de grabaciones y guardada en grandes bases de datos, hoy día su caracterización y medición no permitan hacer distinciones más precisas entre dinámicas normales y adversas mediante un único algoritmo que precise estos comportamientos.¹⁶ Lo anterior se complementa con un nuevo estudio que encontró que comportamientos altamente regulares o irregulares se manifiestan en el sistema cardiaco enfermo, mientras que un comportamiento intermedio entre dichos extremos se asocia con la normalidad, lo que contradice las nociones del principio de homeostasia.¹¹

En la actualidad, en el contexto de teorías físicas y matemáticas, se han venido adelantando nuevos estudios para evaluar la dinámica cardiaca a partir de los valores de la frecuencia cardiaca (FC) tomada de los registros electrocardiográficos continuos, Holter o ambos, llegando al establecimiento de metodologías diagnósticas de carácter predictivo que diferencian entre estados de normalidad y enfermedad, así como la evolución a estados favorables o adversos.¹⁷⁻²² Entre ellas se encuentra una ley matemática exponencial desarrollada para evaluar el comportamiento de cualquier dinámica cardiaca caótica durante 21 horas, en el contexto de la teoría de los sistemas dinámicos y la geometría fractal.¹⁷ Geométricamente se observó que la dinámica cardiaca a medida que ésta va evolucionando de un estado normal hacia un estado enfermo, el espacio ocupado por el atractor cardiaco va disminuyendo de manera progresiva, cuantificado mediante el método de Box-Counting¹⁸ y generalizado a partir del establecimiento de la ley matemática.¹⁷

Entre las aplicaciones clínicas de esta metodología se encuentra la evaluación de los cambios en la dinámica cardiaca de pacientes con diagnóstico clínico de arritmia;^{19,20} su capacidad diagnóstica sobre esta enfermedad específica se ha confirmado en estudios con 40 y 70 registros Holter, permitiendo cuantificar diferentes grados de agudización y detectando dinámicas patológicas subdiagnosticadas, que fueron evaluadas como en evolución hacia la enfermedad por la metodología matemática.²⁰

Este trabajo tiene como propósito evaluar la dinámica cardiaca caótica durante 18 horas a partir de la nueva ley matemática desarrollada en el contexto de la teoría de los sistemas dinámicos disminuyendo el tiempo de evaluación.

MATERIAL Y MÉTODO

Definiciones

Mapa de retardo. Espacio geométrico abstracto compuesto por dos o más dimensiones, cuyos pares ordenados de valores correspondientes a una variable dinámica consecutiva en el tiempo genera un atractor.

Método de Box-Counting. Cálculo matemático para hallar la dimensión fractal, con el que se da cuenta del grado de irregularidad de un objeto, llevado a cabo mediante la siguiente ecuación:

$$D = \frac{\text{Log}N(2^{-(k+1)}) - \text{Log}N(2^{-k})}{\text{Log}2^{k+1} - \text{Log}2^k} = \text{Log}_2 \frac{N(2^{-(k+1)})}{N(2^{-k})} \quad \text{Ecuación 1}$$

Donde D es la dimensión fractal, N el número de cuadros ocupado por el objeto y k corresponde al grado de partición de la cuadrícula.

La ecuación 1 fue simplificada, dejándola en términos de dos rejillas denominadas K_p (cuadros pequeños) y K_g (cuadros grandes) como se ve en la siguiente ecuación:

$$D = \text{Log}_2 \frac{K_p}{K_g} \quad \text{Ecuación 2}$$

Ley matemática exponencial. Al despejar de la ecuación 2, para dejarla en términos de K_g se establece la ley matemática con la que se realizó la evaluación de los atractores cardiacos en 21 y 18 horas:

$$\Leftrightarrow K_p = K_g 2^D \quad \Leftrightarrow K_g = \frac{K_p}{2^D} \quad \text{Ecuación 3}$$

D es la dimensión fractal.



Población

Se seleccionaron 40 registros electrocardiográficos continuos, Holter o ambos de pacientes mayores a 21 años, 8 sujetos sanos y 32 con enfermedades cardíacas agudas de acuerdo con el criterio de un cardiólogo experto. Los registros formaron parte de bases de datos de investigaciones previas del grupo Insight; 8 de ellos se utilizaron para la inducción y los 32 restantes para el análisis estadístico, por lo que sus diagnósticos clínicos fueron enmascarados.

Procedimiento

Inicialmente para determinar si los valores de normalidad y enfermedad logrados con la ley matemática en 21 horas eran aplicables para establecer un diagnóstico objetivo en 18 horas o si era necesario establecer nuevos límites normalidad/enfermedad, se realizó una inducción matemática. Para ello se tomaron los valores de la frecuencia cardíaca de tres dinámicas normales y cinco con enfermedad aguda.

Para cada registro electrocardiográfico continuo, Holter o ambos se tomaron los valores de la frecuencia cardíaca mínima y máxima, y el número total de latidos por cada hora durante 21 horas. Posteriormente, de este mismo formato se tomaron los valores de la frecuencia cardíaca mínima y máxima, y el número total de latidos en cada hora durante 18 horas.

Los valores de la frecuencia cardíaca se introdujeron en un programa previamente desarrollado, que genera una secuencia de frecuencia cardíaca a través de un algoritmo equiprobable dentro de los valores obtenidos para los registros electrocardiográficos continuos, Holter o ambos.¹⁶

Posteriormente las secuencias de valores de la frecuencia cardíaca se graficaron en un mapa de retardo generando el atractor caótico para

cada una de estas dinámicas cardíacas, durante 18 y 21 horas.

A continuación se aplicó el método de Box-Counting (Ecuación 1), para calcular la dimensión fractal a los atractores caóticos, mediante la superposición de dos rejillas con base en las cuales se cuantificaron los espacios ocupados por cada atractor. Los valores de ocupación espacial de los atractores obtenidos para cada dinámica, en 21 y en 18 horas, se compararon con el fin de establecer si sus características matemáticas eran consistentes o si era necesario refinar los límites de diferenciación entre cada estado. Para el establecimiento del diagnóstico clínico se aplicaron los límites de normalidad/enfermedad previamente establecidos,¹⁶ donde dinámicas cardíacas cuyos espacios de ocupación de sus atractores sea mayor a 200 son normales, mientras que valores inferiores a 73 corresponden a enfermedad aguda y la evolución entre ambos estados corresponde a los valores del intervalo 74-199.¹⁷

Posteriormente se procedió de manera semejante para los demás registros Holter y electrocardiográficos continuos, que se evaluaron en 18 y en 21 horas.

Análisis estadístico

Por último, se buscaron concordancias o divergencias al comparar el diagnóstico físico-matemático con el diagnóstico convencional mediante un estudio ciego entre los diagnósticos obtenidos en 18 horas y el diagnóstico convencional tomado como patrón de referencia. Para ello la información clínica de los 32 registros electrocardiográficos continuos, Holter o ambos no utilizados para la inducción fueron desenmascarados, para hacer una prueba diagnóstica con la que se evidenciara la reproductibilidad y aplicabilidad clínica de la metodología en 18 horas.

Estas medidas se realizaron a partir de una clasificación binaria, en la que los verdaderos positivos (VP) representaron los casos evaluados convencionalmente y matemáticamente como agudos; los falsos positivos (FP) representaron los casos que fueron diagnosticados convencionalmente por parte del médico experto dentro de los límites de normalidad; sin embargo, tuvieron valores matemáticos de agudización; los falsos negativos (FN) representaron los casos que fueron evaluados matemáticamente dentro de límites normales pero que tuvieron un diagnóstico convencional de agudización; por último, como verdaderos negativos (VN) se consideraron los casos diagnosticados convencionalmente y matemáticamente como normales.

Por último, se procedió a evaluar la concordancia entre el diagnóstico convencional y el fisicomatemático por medio de la ecuación del coeficiente Kappa:

$$K = \frac{Co - Ca}{To - Ca}$$

En donde Co representa el número de concordancias observadas que corresponden al número de pacientes con el mismo diagnóstico desde la metodología matemática y desde el patrón de referencia; To representa la totalidad de casos; Ca corresponde al número de concordancias atribuibles al azar que se calculan a través de la siguiente ecuación:

$$Ca = [(f_1 \times C_1) / To] + [(f_2 \times C_2) / To]$$

Donde f1 equivale al número de casos con valores matemáticos de normalidad; C1 representa el número de casos diagnosticados como normales por el experto clínico; f2 representa el número de casos evaluados matemáticamente como

enfermedad; C2 representa el número de casos diagnosticados desde el ámbito clínico convencional con alguna enfermedad; To representa el número total de casos.

Aspectos éticos

Este estudio se declara como una investigación con riesgo mínimo, según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud colombiano, por lo que se realizan cálculos físicos y matemáticos sobre reportes de exámenes y paraclínicos no invasivos que han sido prescritos previamente según protocolos establecidos convencionalmente, protegiendo también el anonimato e integridad de los participantes. También cumple con los principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

RESULTADOS

El diagnóstico clínico de los registros electrocardiográficos continuos, Holter o ambos se muestra en el **Cuadro 1**. Para las dinámicas cardíacas evaluadas en 21 horas las dimensiones fractales de los atractores normales se encontraron entre 1.1816 y 1.9944, mientras que para las dinámicas enfermas se encontraron entre 0.807 y 1.994. Las dimensiones fractales de los atractores normales en 18 horas mostraron valores entre 1.058 y 1.9889, mientras que los anormales tuvieron valores entre 0.7935 y 1.9635. Estos valores confirman hallazgos previos que indican que los valores de la dimensión fractal no permiten distinguir entre las dinámicas cardíacas en 18 ni en 21 horas (**Cuadro 1**).

Las dinámicas normales evaluadas en 21 horas en la rejilla Kp mostraron espacios ocupados entre 259 y 366, y las anormales entre 45 y 194. Las dinámicas normales evaluadas en 18 horas en la rejilla Kp presentaron espacios de ocupación entre 258 y 366 y las anormales entre 43 y 195 (**Cuadro 2**).



Cuadro 1. Información del diagnóstico clínico inicial de algunos de los electrocardiográficos continuos, Holter o ambos seleccionados para el estudio*

Núm.	Diagnóstico clínico
1*	Normal
2*	Dentro de los límites de normalidad
3	Dentro de los límites de normalidad
4*	Dentro de los límites de normalidad
5*	Palpitaciones, taquicardia
6	Dolor precordial
7*	Infarto agudo de miocardio
8*	Infarto agudo de miocardio
9*	Ectopia ventricular aislada
10*	Arritmia, bradicardia
11	Palpitaciones. Ectopia auricular infrecuente y aislada
12	Taquicardia. Ectopia ventricular aislada
13	Fibrilación auricular. Extrasístoles auriculares conducidas infrecuentes sin fenómenos repetitivos

El asterisco indica los ocho seleccionados para la inducción.

Al evaluar los espacios de ocupación de la rejilla Kg en 21 horas se encontró que las dinámicas normales mostraron valores entre 65 y 123, en tanto que las anormales tuvieron valores entre 17 y 78. La ocupación espacial de las dinámicas en la rejilla Kg en 18 horas mostró valores para normalidad entre 65 y 134, mientras que para anomalía tuvo valores entre 17 y 78 (**Cuadro 2**).

Los resultados de la inducción permitieron confirmar que los límites establecidos para normalidad y enfermedad aguda a partir de la ley aplicada en 21 horas también permiten diagnosticar correctamente las dinámicas en 18 horas, a partir de la evaluación de la ocupación espacial del atractor en la rejilla Kp.

Los resultados de la inducción se confirmaron con los resultados del análisis estadístico, donde se encontraron valores de sensibilidad y especificidad del 100% y un coeficiente Kappa igual a 1.

Cuadro 2. Valores de los espacios ocupados por los atractores cardiacos caóticos evaluados en 18 y 21 horas que corresponden a los registros electrocardiográficos continuos, Holter o ambos del **Cuadro 1**

Núm.	18 horas			21 horas		
	Kp	Kg	Df	Kp	Kg	Df
1*	291	109	1.4167	291	109	1.4167
2*	258	65	1.9889	259	65	1.9944
3	279	134	1.0580	279	123	1.1816
4*	366	107	1.7742	366	106	1.7878
5*	195	50	1.9635	193	50	1.9486
6	143	78	0.8745	144	78	0.8845
7*	43	17	1.339	45	17	1.404
8*	72	22	1.710	72	22	1.710
9*	192	61	1.6542	194	63	1.6226
10*	78	45	0.7935	77	44	0.8074
11	89	29	1.6178	93	29	1.6812
12	125	35	1.8365	127	35	1.8594
13	121	38	1.6709	117	38	1.6224

Kp son los valores de la rejilla de cuadros pequeños; Kg los valores de la rejilla de cuadros grandes y DF dimensión fractal. Los registros Holter y electrocardiográficos continuos seleccionados para la inducción son los señalados con el asterisco.

DISCUSIÓN

Éste es el primer trabajo en el que a partir de la cuantificación de los espacios de ocupación de atractores de la dinámica cardiaca analizados en el contexto de una ley matemática se reduce el tiempo de evaluación de la dinámica de 21 a 18 horas. Se evidenció que independientemente del sistema de registro de los valores de la FC, ya sea Holter o registro electrocardiográfico continuo, es posible evaluar dinámicas normales, agudas y en evolución entre estos dos estados en 18 horas, constituyéndose como herramienta de ayuda diagnóstica a nivel ambulatorio y clínico para determinar de manera oportuna la condición clínica del paciente sin tener en cuenta parámetros poblacionales o estadísticos.

Los órdenes matemáticos para dinámicas cardíacas normales, en evolución y enfermas, establecidos previamente a partir de la generalización del método de Box-Counting,¹⁷ revelaron que independiente de las consideraciones del ciclo circadiano, se pueden hacer distinciones cuantitativas entre dinámicas cardíacas normales de enfermas. La prueba diagnóstica para confirmar la reproductibilidad y aplicación clínica de la metodología mostró que cuenta con la capacidad de diferenciar de manera objetiva y reproducible dinámicas normales de agudas, al margen de evaluaciones realizadas mediante parámetros clínicos convencionales, encontrando valores de sensibilidad y especificidad del 100% y un coeficiente Kappa de 1 al ser contrastada respecto al patrón de referencia.

La primera metodología desarrollada en el contexto de la teoría de los sistemas dinámicos para evaluar la dinámica cardíaca, a partir de los espacios de ocupación de los atractores cardíacos, logró hacer distinciones matemáticas entre dinámicas normales de agudas; confirmando mediante una prueba diagnóstica su reproductibilidad y aplicabilidad clínica mediante valores de sensibilidad y especificidad del 100% y un coeficiente Kappa de 1 respecto al diagnóstico clínico convencional.¹⁷ Hace poco la metodología fue confirmada en un estudio realizado para caracterizar el comportamiento de la dinámica cardíaca de pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos durante 16 horas, logrando mediante una misma metodología evaluar la dinámica cardíaca de estos pacientes en menor tiempo, independientemente del escenario en el que se encuentre el sujeto seleccionado para el estudio, así como su condición clínica.²³

Se han desarrollado múltiples métodos de evaluación de las señales fisiológicas, de las que la dinámica cardíaca es una de las de mayor interés.¹³⁻¹⁵ Sin embargo, se han observado múltiples problemas para la determinación de límites apli-

cables de diagnóstico clínico, esencialmente por la falta de un algoritmo que revele información que permita establecer diferencias entre estados de normalidad y enfermedad, válidos a cualquier caso.¹⁶ La metodología desarrollada previamente no estableció un algoritmo, sino más aún, una ley matemática con la que es posible evaluar cualquier dinámica cardíaca en 21 y 18 horas, lo que simplifica el manejo de la información al tomar solamente los valores máximos y mínimos de la FC cada hora, junto con el número de latidos/hora.

Esta metodología está apoyada en la forma de proceder de la física teórica, que mediante abstracciones e inducciones del fenómeno observadas con teorías, leyes físico-matemáticas o ambas, permite describir fenómenos de forma general, con lo que es aplicable a casos particulares independientemente de análisis estadísticos. Esta perspectiva ha permitido desarrollar otros diagnósticos de la dinámica cardíaca del adulto, incluido un método basado en proporciones de la entropía de atractores caóticos, mediante el que se diferencia normalidad de enfermedad crónica y aguda, así como su evolución.^{21,24} Del mismo modo se creó un método diagnóstico de la dinámica cardíaca aplicable a UCI mediante la ley de Zipf/Mandelbrot,²⁵ y un método basado en la teoría de la probabilidad que mediante otros rangos numéricos han logrado hacer distinciones matemáticas entre dinámicas cardíacas normales, en evolución a la normalidad o enfermedad, aun en pacientes con implante de marcapasos²⁶ y con diagnóstico clínico de arritmia.²⁷

Esta perspectiva fisicomatemática ha dado lugar a soluciones en múltiples campos de la medicina. Por ejemplo, recientemente se generó una metodología que predice mortalidad en la unidad de cuidados intensivos a partir de sistemas dinámicos y teoría de conjuntos.²⁸ También se ha evaluado la dinámica cardíaca neonatal para



predecir dinámicas relacionadas con sepsis.²⁹ En otros ámbitos de la medicina también se han logrado predicciones de aplicación práctica, como en el campo de la morfometría arterial y celular,^{30,31} en la hematología,³² en la infectología, específicamente en la predicción de linfocitos T CD4⁺,³³ en la predicción de epidemias³⁴ y en la inmunología.³⁵

Agradecimientos

Agradecemos a la Universidad Militar Nueva Granada, por su apoyo a nuestras investigaciones. Especialmente agradecemos al Fondo de Investigaciones de la Universidad, a la Vicerrectoría de Investigaciones y la Facultad de Ciencias Básicas y Aplicadas por el soporte financiero prestado por medio del proyecto INV-CIAS-2052. Un agradecimiento especial a los doctores Marcela Iregui, vicerrectora de Investigaciones, Juan José Filgueira, director del Centro de Investigaciones de la Facultad de Ciencias Básicas y Aplicadas y Carlos Andrés Coy, decano de la Facultad de Ciencias Básicas y Aplicadas.

Extendemos nuestros agradecimientos al Centro de Investigaciones de la Clínica del Country, en especial a las doctoras Adriana Lizbeth Ortiz, epidemióloga, y Silvia Ortiz, enfermera jefe, a la enfermera Sandra Rodríguez y a los doctores Tito Tulio Roa, director de educación médica, Jorge Alberto Ospina, director médico, y Alfonso Correa, director del Centro de Investigaciones, por el apoyo constante a nuestro grupo de investigación.

REFERENCIAS

1. Feynman, R., Leighton, R., Sands, M. Leyes de Newton de la Dinámica. En R. Feynman, R. Leighton, M. Sands. Física, 1a ed. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana; 1987;1-14.
2. Devaney R. A first course in chaotic dynamical systems theory and experiments. ReadingMass: Addison- Wesley, 1992.
3. Peitgen H, Jurgens H, Saupe D. Length, area and dimension. Measuring complexity and scaling properties. En: *Chaos and Fractals: New Frontiers of Science*. New York: Springer-Verlag; 1992:183-228.
4. Mood A, Graybill F, Boes D. Introduction to the theory of statistics. 3a ed. Singapore McGraw-Hill, 1974.
5. Mandelbrot B. The fractal geometry of nature. Freeman. Barcelona: Tusquets Eds. SA; 2000;341-348.
6. Mandelbrot B. ¿Cuánto mide la costa de Bretaña? En: *Los Objetos Fractales*. Barcelona: Tusquets Eds. SA; 2000; 27-50.
7. Pan American Health Organization. Regional Consultation Priorities for Cardiovascular Health in the Americas. Key Messages for Policymakers; 2011.
8. Bayés A. Muerte súbita. *Revista Española de Cardiología* 2012;65:1039-1052.
9. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK – heart). *Circulation* 1998;98:1510-6.
10. Wolf M, Varigos G, Hunt D, Sluman J. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aus* 1978;2:52-53.
11. Goldberger A, Rigney DR, West B. Caos y Fractales en la fisiología humana. *Investigación y ciencia* 1990;163:32-38.
12. Raj SR, Roach DE, Koshman ML, Sheldon RS. Activity-responsive pacing produces long-term heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:179-183.
13. Soares L, Sattelmair J, Chaves P, Duncan G, Siscovick D, Stein P, et al. Physical Activity and Heart Rate Variability in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2014;129:2100-2110.
14. Walleczek J. Nonlinear dynamics, self-organization, and biomedicine. Cambridge Univ Press 1999.
15. Goldberger A. Heartbeats, hormones, and health - Is variability the spice of life? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1289-1290.
16. Goldberger AL, Amaral L, Hausdorff J, Ivanov P, Peng CK, Stanley H. Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:2466-2472.
17. Rodríguez J. Mathematical law of chaotic cardiac dynamic: Predictions of clinic application. *J Med Med Sci* 2011;2:1050-1059.
18. Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Soracipa Y, Salazar G, Isaza D, et al. Nueva metodología de ayuda diagnóstica de la dinámica geométrica cardiaca dinámica cardiaca caótica del holter. *Rev Acad Colomb Cienc* 2011;35:5-12.
19. Rodríguez J, Prieto S, Domínguez D, Correa C, Melo M, Pardo J, et al. Application of the chaotic power law to cardiac dynamics in patients with arrhythmias. *Rev Fac Med* 2014;62:539-46.
20. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Soracipa Y, Cardona DM, Prieto J, et al. Ley matemática para evaluación de la dinámica cardiaca: aplicación en el diagnóstico de arritmias. *Rev Cienc Salud* 2015;13:369-381.

21. Rodríguez J, Prieto S, Domínguez D, Melo M, Mendoza F, Correa C, et al. Mathematical-physical prediction of cardiac dynamics using the proportional entropy of dynamic systems. *J Med Med Sci* 2013;4:370-381.
22. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Oliveros H, Soracipa Y, Méndez L, et al. Diagnóstico físico-matemático de la dinámica cardiaca a partir de sistemas dinámicos y geometría fractal: disminución del tiempo de evaluación de la dinámica cardiaca de 21 a 16 horas. *Acta Colomb Cuid Intensivo* 2016;16:15-22.
23. Rodríguez J. Dynamical systems applied to dynamic variables of patients from the intensive care unit (ICU): Physical and mathematical mortality predictions on ICU. *J Med Med Sci* 2015;6:209-220.
24. Rodríguez J, Prieto S, Mendoza F, Velásquez N. Evaluación físico matemática de arritmias cardiacas con tratamiento terapéutico de metoprolol a partir de las proporciones de la entropía. *Rev UDCA Act & Div Cient* 2015;18:301-310.
25. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Mendoza F, Weisz G, Soracipa M, et al. Physical mathematical evaluation of the cardiac dynamic applying the Zipf – Mandelbrot law. *J Modern Physics* 2015;613:1881-1888.
26. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Bernal P, Vitery S, Álvarez L, et al. Diagnóstico cardiaco basado en la probabilidad aplicado a pacientes con marcapasos. *Acta Med Colomb* 2012;37:183-191.
27. Rodríguez J, Prieto S, Bautista J, Correa C, López F, Valero L, et al. Evaluación de arritmias con base en el método de ayuda diagnóstica de la dinámica cardiaca basado en la teoría de la probabilidad. *Arch Med (Manizales)* 2015;15:33-45.
28. Rodríguez J. Dynamical systems applied to dynamic variables of patients from the intensive care unit (ICU): Physical and mathematical mortality predictions on ICU. *J Med Med Sci* 2015;6:209-220.
29. Rodríguez J, Prieto S, Flórez M, Alarcón M, López R, Aguirre G, et al. Sistemas dinámicos cardiacos en neonatos normales: Ley caótica cardiaca neonatal. *Salud Uninorte* 2014;30:359-368.
30. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Bernal P, Puerta G, Vitery S, et al. Theoretical generalization of normal and sick coronary arteries with fractal dimensions and the arterial intrinsic mathematical harmony. *BMC Medical Physics* 2010;10:1-6.
31. Velásquez J, Prieto S, Catalina C, Dominguez D, Cardona DM, Melo M. Geometrical nuclear diagnosis and total paths of cervical cell evolution from normality to cancer. *J Can Res Ther* 2015;11:98-104.
32. Rodríguez J, Prieto S, Correa S, Mejía M, Ospino B, Munevar Á, et al. Simulación de estructuras eritrocitarias con base en la geometría fractal y euclidiana. *Arch Med (Manizales)* 2014;14:276-284.
33. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Pérez C, Mora J, Bravo J, et al. Predictions of CD4 lymphocytes' count in HIV patients from complete blood count. *BMC Medical Physics* 2013;13:3.
34. Rodríguez J, Correa C. Predicción temporal de la epidemia de dengue en Colombia: dinámica probabilista de la epidemia. *Rev Salud Pública* 2009;11:443-453.
35. Rodríguez J, Bernal P, Prieto P, Correa C, Álvarez L, Pinilla L, et al. Predicción de unión de péptidos de *Plasmodium falciparum* al HLA clase II. Probabilidad, combinatoria y entropía aplicadas a las proteínas MSP-5 y MSP-6. *Arch Alerg Inmunol Clin* 2013;44:7-14.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Lunarium®

Bromuro de Pinaverio (Micronizado) / Dimeticona



Italmex
P H A R M A

neocholal-s®

Silybum marianum

Silibina-Fosfatidilcolina



Italmex
P H A R M A



Asociación de disfunción tiroidea subclínica con el síndrome de fragilidad en pacientes adultos mayores

Relation of subclinical thyroid dysfunction to frailty syndrome in older patients.

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

Resumen

OBJETIVO: Evaluar la asociación entre disfunción tiroidea subclínica y síndrome de fragilidad en pacientes adultos mayores.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio de casos y controles efectuado de enero de 2016 a junio de 2017 en adultos mayores con síndrome de fragilidad (casos) y sin síndrome de fragilidad (controles). El diagnóstico de síndrome de fragilidad se estableció con los criterios de Fried. Se compararon las concentraciones séricas de TSH y T4 libre en pacientes robustos, prefrágiles y frágiles. También se determinó la razón de momios (OR) para fragilidad en pacientes con hipotiroidismo subclínico e hipertiroidismo subclínico.

RESULTADOS: La edad promedio de los casos (n = 100) y controles (n = 104) fue de 83.2 y 78.1 años, respectivamente ($p \leq 0.01$). Las concentraciones de TSH en sujetos frágiles en comparación con pacientes robustos fueron 3.1 vs 2.7 ng/mL ($p = 0.5$) y las concentraciones séricas de T4 libre fueron 1.26 y 1.32 ng/dL, respectivamente ($p = 0.315$). El OR para fragilidad en pacientes con hipotiroidismo subclínico fue de 1.21 (IC95% 0.39-3.80, $p = 0.740$) y en pacientes con hipertiroidismo subclínico fue OR = 0.74 (IC95% 0.14-3.75, $p = 0.714$).

CONCLUSIONES: No existen diferencias significativas en las concentraciones séricas de TSH ni T4 libre entre pacientes frágiles y robustos. El hipotiroidismo y el hipertiroidismo subclínico no se asociaron con mayor riesgo de síndrome de fragilidad.

PALABRAS CLAVE: Disfunción tiroidea; síndrome de fragilidad; vejez.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the association between subclinical thyroid dysfunction and frailty syndrome in elderly patients.

MATERIAL AND METHOD: A case-control study was carried out from January 2016 to June 2017 in older adults with frailty syndrome (cases) and without frailty syndrome (controls). The diagnosis of frailty syndrome was made according to the Fried criteria. The serum levels of TSH and free-T4 were compared in robust, pre-frailty and frailty patients. Also, the odds ratio (OR) for frailty was determined in patients with subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism.

RESULTS: The mean age of the cases (n = 100) and controls (n = 104) was 83.2 and 78.1 years, respectively ($p \leq 0.01$). The TSH levels in fragile and robust were 3.1 and 2.7 ng/mL ($p = 0.594$) and the serum levels of free T4 were 1.26 and 1.32 ng/dL, respectively ($p = 0.315$). The OR for fragility in patients with subclinical hypothyroidism was 1.21 (CI95% 0.39-3.80, $p = 0.740$) and in patients with subclinical hyperthyroidism it was of 0.74 (CI95% 0.14-3.75, $p = 0.714$).

CONCLUSIONS: There are no significant differences in serum levels of TSH or free T4 between fragile and robust patients. Subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism were not associated with an increased risk of frailty syndrome.

KEYWORDS: Thyroid dysfunction; Frailty syndrome; Elderly.

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

Recibido: 1 de agosto 2018

Aceptado: 28 de septiembre 2018

Correspondencia

Oscar Anastacio Prado Hernández
oscarprado11@icloud.com
Oscarprado592@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Prado-Hernández OA, Vega-Quintana A, Moreno-Cervantes CA, Luna-Torres S, Torres-Gutiérrez JL. Asociación de disfunción tiroidea subclínica con el síndrome de fragilidad en pacientes adultos mayores. Med Int Méx. 2019 julio-agosto;35(4):501-506.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i4.2434>

ANTECEDENTES

En 1950 aproximadamente 8% de la población mundial era mayor de 60 años, para el año 2000 esta cifra se incrementó a 10% y se espera que alcance 21% para 2050, es decir, se estiman 2000 millones de adultos mayores en todo el mundo para el año 2050.¹

México no escapa al envejecimiento global, en 2010 la población de adultos mayores fue de 9.67 millones, en 2013 de 10.9 millones, en 2017 de 12.3 millones y, de acuerdo con las proyecciones del Consejo Nacional de Población (CONAPO), en 2050 se incrementará esta población a 36 millones, incluidos 18 millones de mujeres y 14 millones de hombres, es decir, uno de cada 4 mexicanos serán población geriátrica a la mitad del siglo XXI.^{2,3}

La fragilidad es un síndrome clínico común en adultos mayores que conlleva mayor riesgo de resultados adversos para la salud, incluyendo caídas, discapacidad incidente, hospitalización y mortalidad.⁴⁻⁶ Su prevalencia se estima entre 25 y 50% en ancianos.^{7,8}

Fried y sus colegas propusieron que las manifestaciones clínicas de fragilidad (debilidad, lentitud, bajo nivel de actividad física, agotamiento autoinformado y pérdida involuntaria de peso) se relacionan con un ciclo de equilibrio energético negativo y sarcopenia, con disminución de la fuerza y de la tolerancia al esfuerzo.^{9,10}

Se han descrito alteraciones en diversos sistemas y aparatos en pacientes con síndrome de fragilidad, incluidos los sistemas músculo-esquelético, cardiovascular, hematológico y endocrino.¹¹⁻¹⁴

Aunque la disfunción tiroidea subclínica y la fragilidad son comunes entre adultos mayores, los datos de la relación entre estas dos condiciones son conflictivos. Virgini y colaboradores,

al evaluar la relación entre disfunción tiroidea subclínica y síndrome de fragilidad, encontraron que los pacientes con hipertiroidismo subclínico tuvieron mayor riesgo de fragilidad en comparación con los eutiroideos (OR = 2.48, IC95% 1.15-5.34) en un análisis transversal-analítico, aunque en el seguimiento a cinco años ni el hipo ni el hipertiroidismo se vincularon consistentemente con mayor incidencia de fragilidad ni con sus componentes.¹⁵ Otro estudio encontró que concentraciones altas de tiroxina libre (T4 libre) se relacionan con mayor riesgo de síndrome de fragilidad.¹⁶ Sin embargo, aún es poca la asociación entre síndrome de fragilidad y disfunción tiroidea. Por lo que, con la intención de contribuir a establecer con certeza estos hallazgos, este estudio pretende determinar la asociación entre disfunción tiroidea subclínica y síndrome de fragilidad en pacientes adultos mayores.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, de casos y controles realizado en adultos mayores con síndrome de fragilidad (casos) y sin síndrome de fragilidad (controles) del Hospital Regional del ISSSTE en León, Guanajuato que fueron atendidos de enero de 2016 a junio de 2017. La información obtenida de los expedientes fue: edad, género, peso, talla, IMC, cifras de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), cifras de TSH y T4 libre, así como el diagnóstico de fragilidad de los pacientes.

El diagnóstico de síndrome de fragilidad se estableció con los criterios de Fried; es decir, se consideraron con síndrome de fragilidad los pacientes con tres o más de los siguientes criterios: pérdida de peso involuntaria de al menos 5 kg durante el año precedente, agotamiento, disminución de la fuerza muscular, actividad física reducida y velocidad lenta para la marcha.⁹ Se excluyeron los individuos en tratamiento antitiroideo, con administración de hormonas tiroideas o amiodarona.



Las concentraciones de referencia de T4 libre fueron 0.7-1.48 ng/dL y de TSH 0.35-4.94 mUI/mL. Se consideró hipertiroidismo subclínico con valores de TSH < 0.55 mUI/L y concentraciones normales de T4 libre; eutiroidismo con valores de TSH de 0.55-4.78 mUI/L e hipotiroidismo subclínico cuando los valores de TSH fueron > 4.78 mUI/L con concentraciones normales de T4 libre.

Se compararon las concentraciones séricas de TSH y T4 libre en pacientes robustos, prefrágiles y frágiles. También se comparó la incidencia de individuos robustos, prefrágiles y frágiles entre pacientes con hipotiroidismo subclínico, eutiroidismo e hipertiroidismo subclínico. Se calcularon razones de momios (OR) para fragilidad en individuos con hipo e hipertiroidismo subclínico utilizando tablas de 2×2 y χ^2 como prueba inferencial. Para comparar variables cuantitativas entre grupos se utilizó la prueba t de muestras independientes. El valor $p < 0.05$ se consideró significativo.

RESULTADOS

Se incluyeron 204 pacientes, de los que 100 fueron casos y 104 controles. La edad promedio en los casos y controles fue 83.2 ± 7.1 y 78.1 ± 5.5 años, respectivamente ($p = 0.000$). No hubo diferencias entre grupos en el género ni en el porcentaje de pacientes institucionalizados. Los pacientes frágiles tuvieron significativamente menor peso (63.1 ± 13.0 vs 68.9 ± 14.5 kg) e IMC (25.9 ± 5.2 vs 27.8 ± 5.4 kg/m²), aunque una talla similar (156.2 ± 9.8 vs 157.2 ± 6.3 cm; $p = 0.577$). También tuvieron menores cifras de presión arterial sistólica (119.5 ± 22.3 vs 132.4 ± 18.0 mmHg) y diastólica (68.2 ± 10.6 vs 75.0 ± 10.5 mmHg) que los controles ($p < 0.05$).

Cuadro 1

No hubo diferencias significativas entre frágiles y no frágiles en el porcentaje de diabéticos (37.7 vs

Cuadro 1. Características generales de los pacientes

Característica	Frágiles	Robustos	Valor de p
Edad (años)	83.2 ± 7.1	78.1 ± 5.5	0.000
Peso (kg)	63.1 ± 13.0	68.9 ± 14.5	0.000
Talla (m)	1.56 ± 0.98	1.57 ± 0.6	0.577
IMC (kg/m ²)	25.9 ± 5.2	27.8 ± 5.4	0.000
Presión arterial sistólica (mmHg)	119.5 ± 22.3	132.4 ± 18.0	0.009
Presión arterial diastólica (mmHg)	68.2 ± 10.6	75.0 ± 10.5	0.008

32.4%), hipertensos (73.4 vs 67.6%), nefrópatas (18.7 vs 6.9%) ni en antecedente de infarto de miocardio (13.1 vs 16.1%). Sin embargo, 22.6% de los frágiles contra ninguno de los robustos tuvieron antecedente de enfermedad cerebrovascular ($p = 0.005$). **Figura 1**

Las concentraciones de TSH en frágiles y robustos fueron 3.1 ± 2.2 y 2.7 ± 1.9 ng/mL ($p = 0.594$) y las concentraciones séricas de T4 libre fueron 1.26 ± 0.48 y 1.32 ± 0.90 ng/dL, respectivamente ($p = 0.315$; **Figura 2**). El porcentaje de hipotiroi-

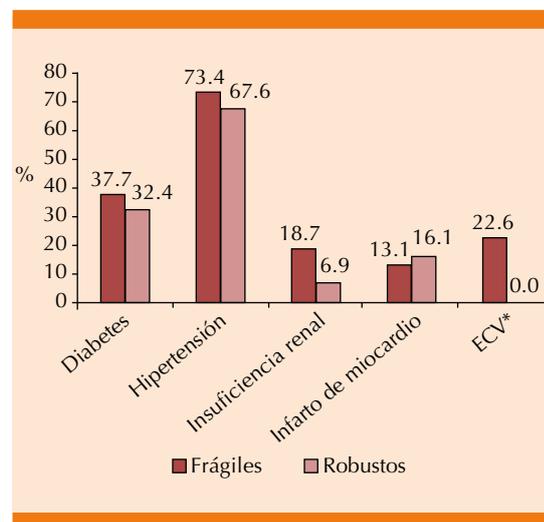


Figura 1. Antecedentes patológicos y comorbilidades de los pacientes.

* $p < 0.05$, χ^2 .

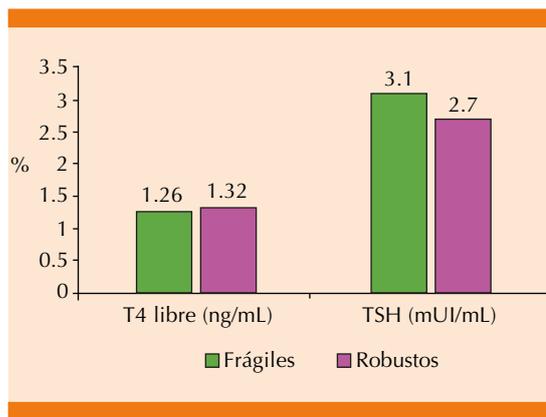


Figura 2. Concentraciones séricas de TSH y T4 libre en pacientes frágiles y robustos. t de muestras independientes = no significativa.

dismo e hipertiroidismo subclínico en pacientes con síndrome de fragilidad fue de 15.2 y 5.2%, respectivamente ($p = 0.740$), mientras que en individuos robustos fue de 12.9 y 6.9%, respectivamente ($p = 0.714$; **Figura 3**). La OR para fragilidad en pacientes con hipotiroidismo subclínico fue de 1.21 (IC95% 0.39-3.80, $p = 0.740$) y en pacientes con hipertiroidismo subclínico fue = 0.74 (IC95% 0.14-3.75, $p = 0.714$).

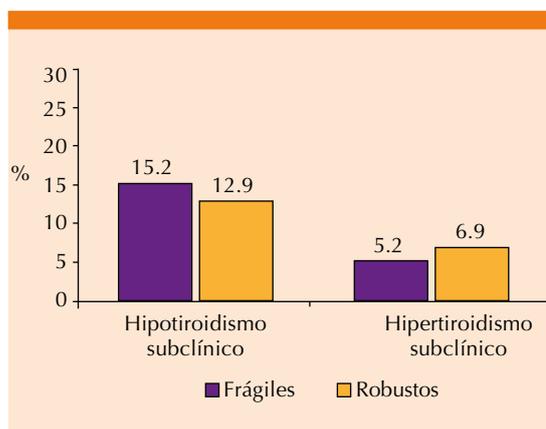


Figura 3. Frecuencia de hipo e hipertiroidismo subclínico en pacientes frágiles y robustos. $\chi^2 =$ no significativa.

DISCUSIÓN

Si bien se ha descrito que el ciclo de fragilidad consiste en la acumulación, con el envejecimiento, de los efectos de la falta de ejercicio físico, desnutrición, lesiones, enfermedades que conducen a desnutrición crónica, sarcopenia, alteraciones cardiovasculares y metabólicas, como resistencia a la insulina y disminución de la hormona del crecimiento, testosterona,^{17,18} la función tiroidea entre los pacientes frágiles y no frágiles se ha estudiado poco.

Se ha descrito que las concentraciones séricas de hormonas tiroideas en adultos mayores son similares a las concentraciones séricas de adultos de 40-60 años, de hecho, los valores de referencia de TSH y T4 libre son los mismos para pacientes adultos mayores de 60 años y adultos jóvenes.¹⁹ En este estudio se encontraron concentraciones promedio de TSH y T4 libre dentro de rangos de normalidad en los individuos ancianos estudiados. Esto coincide con lo reportado en la bibliografía y aceptado como patrón de referencia.^{19,26}

Sin embargo, en este estudio no se observaron diferencias significativas en las concentraciones séricas de TSH y T4 libre entre individuos frágiles y robustos. De manera similar, Yeap y colaboradores no encontraron asociación de las concentraciones de TSH con fragilidad.¹⁵ Aunque a diferencia de este estudio, en el que no hubo mayor probabilidad de fragilidad en ancianos con disfunción tiroidea subclínica, Yeap y su grupo reportaron que los individuos con T4 libre elevada tuvieron mayor probabilidad de fragilidad en un análisis transversal.¹⁵ Asimismo, Virgini y colaboradores hallaron relación de las concentraciones elevadas de T4 libre con mayor prevalencia de fragilidad en un estudio transversal, pero en el seguimiento a cinco años no encontraron asociación de las concentraciones de T4 libre con la incidencia



de fragilidad,¹⁶ esto último coincide con lo encontrado en nuestro estudio de no asociación de TSH y T4L con fragilidad, ni de hipo e hipertiroidismo subclínico con la probabilidad de fragilidad.

Es posible que, más que asociarse las concentraciones de T4 libre con el síndrome de fragilidad en su conjunto, las concentraciones elevadas de esta hormona se relacionen con componentes específicos del síndrome de fragilidad. En este sentido, Bauer y colaboradores encontraron que concentraciones bajas de TSH se asocian con mayor riesgo de fracturas por osteoporosis y Lee y su grupo observaron que la disfunción tiroidea subclínica se vincula con la incidencia de fracturas de cadera,^{20,21} mientras que otros estudios han encontrado asociación de concentraciones elevadas de T4 libre con deterioro cognitivo,^{22,23} disminución de la capacidad para realizar actividad física (independientemente de las concentraciones de TSH)²⁴ y pérdida de peso.²⁵

Se sugiere, por tanto, evaluar en futuros estudios por separado la asociación de disfunción tiroidea subclínica con los componentes del síndrome de fragilidad y la realización de estudios de mayor tamaño y con diseños longitudinales para esclarecer el vínculo entre disfunción tiroidea subclínica y la incidencia de síndrome de fragilidad.

CONCLUSIONES

No existen diferencias significativas en las concentraciones séricas de TSH ni T4 libre entre pacientes frágiles y robustos, ni se encontró asociación de hipotiroidismo e hipertiroidismo subclínico con riesgo de síndrome de fragilidad. Por lo que, con base en estos hallazgos, se rechaza la asociación entre disfunción tiroidea subclínica y síndrome de fragilidad en ancianos mexicanos.

REFERENCIAS

1. Organización de las Naciones Unidas. La situación demográfica en el mundo, 2014: informe conciso. Departamento de Asuntos Económicos y Sociales. New York: 2014.
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del día internacional de las personas de edad 2013. INEGI. Aguascalientes: 2013.
3. Consejo Nacional de Población. Datos de Proyecciones del Consejo Nacional de Población CONAPO. México: 2017.
4. Xue QL. The frailty syndrome: definition and natural history. *Clin Geriatr Med* 2011;27(1):1-15.
5. Clegg A, Young J. The frailty syndrome. *Clin Med (Lond)* 2011;11(1):72-5.
6. Shamlivan T, Talley KM, Ramakrishnan R, Kane RL. Association of frailty with survival: a systematic literature review. *Ageing Res Rev* 2013;12(2):719-36.
7. Garcia-Garcia FJ, Gutierrez Avila G, Alfaro-Acha A, Amor Andres MS, De Los Angeles De La Torre Lanza M, Escribano Aparicio MV, Humanes Aparicio S, Larrion Zugasti JL, Gomez-Serranillo Reus M, Rodriguez-Artalejo F, Rodriguez-Manas L; Toledo Study Group. The prevalence of frailty syndrome in an older population from Spain. The Toledo Study for Healthy Aging. *J Nutr Health Aging* 2011;15(10):852-6.
8. Buckinx F, Rolland Y, Reginster JY, Ricour C, Petermans J, Bruyère O. Burden of frailty in the elderly population: perspectives for a public health challenge. *Arch Public Health* 2015;73(1):19.
9. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: Evidence for phenotype. *J Gerontol* 2001;56:146-156.
10. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59(3):255-63.
11. Bellumkonda L, Tyrrell D, Hummel SL, Goldstein DR. Pathophysiology of heart failure and frailty: a common inflammatory origin? *Aging Cell* 2017;16(3):444-450.
12. Uchmanowicz I, Wleklík M, Gobbens RJ. Frailty syndrome and self-care ability in elderly patients with heart failure. *Clin Interv Aging*. 2015; 10:871-7.
13. Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging* 2014; 9:433-41.
14. Gielen E, Verschueren S, O'Neill TW, Pye SR, O'Connell MD, Lee DM, Ravindrarajah R, Claessens F, Laurent M, Milisen K, Tournoy J, Dejaeger M, Wu FC, Vanderschueren D, Boonen S. Musculoskeletal frailty: a geriatric syndrome at the core of fracture occurrence in older age. *Calcif Tissue Int* 2012; 91(3):161-77.
15. Virgini VS, Rodondi N, Cawthon PM, Harrison SL, Hoffman AR, Orwoll ES, Ensrud KE, Bauer DC; Osteoporotic Fractures in Men MrOS Research Group. Subclinical Thyroid Dysfunction and Frailty Among Older Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(12):4524-32.

16. Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, Walsh JP, Hankey GJ, Almeida OP, Flicker L. Higher free thyroxine levels are associated with frailty in older men: the Health In Men Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76(5):741-8.
17. Michel JO, Lang PO, Zekry D. The frailty process: update of the phenotype and preventive strategies. *Ann Gerontol* 2008;1(1):1-7.
18. Paganelli R, Di Iorio A, Cherubini A, Lauretani F, Mussi C, Volpato S, et al. Frailty of older age: The role of the endocrine-immune interaction. *Current Pharmaceutical Design* 2006;12:3147-3159.
19. Hershman JM, Pekary AE, Berg L, Solomon DH, Sawin CT. Serum thyrotropin and thyroid hormone levels in elderly and middle-aged euthyroid persons. *J Am Geriatr Soc* 1993;41(8):823-8.
20. Checar J *Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3944-3950, *Lancet* 2012;379:1142-54, *Thyroid* 2014 Feb 1; 24(2):208-214, *Indian J Endocrinol Metabolism* Jul-Aug 2012;Vol 16.
21. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001;134:561-568.
22. Lee JS, Buzková P, Fink HA, et al. Subclinical thyroid dysfunction and incident hip fracture in older adults. *Arch Intern Med* 2010;170:1876-1883.
23. Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, Leese GP. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): the natural history of endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1-E8. [PubMed]
24. Ceresini G, Lauretani F, Maggio M, et al. Thyroid function abnormalities and cognitive impairment in elderly people: results of the Invecchiare in Chianti study. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:89-93.
25. van den Beld AW, Visser TJ, Feelders RA, Grobbee DE, Lamberts SW. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6403-6409.
26. Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, et al. Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:50-53.

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.



NUEVO

NEXUS H[®]

Amlodipino 5mg / HCTZ 12.5mg



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

► La combinación tiene una **significativa disminución del riesgo de:**



Infarto al miocardio



Enfermedad cerebrovascular

Senosiain[®]

Revisar IPP:



NO. DE ENTRADA: 193300202C1807



Arfla[®]

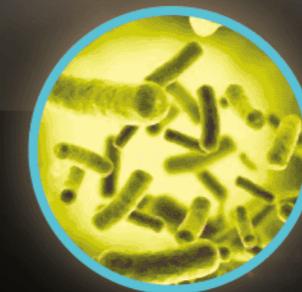
Acción local *efectiva*

Arfla es rifaximina, antibiótico de **amplio espectro** que actúa inhibiendo la síntesis del ARN bacteriano



Indicado en el tratamiento de:

- Enterocolitis de origen bacteriano
- Síndrome de intestino irritable por sobrepoblación bacteriana
- Diarrea del viajero



Senosiain[®]

Revisar IPP:



NO. DE ENTRADA: 173300202C0210





Factores relacionados con la capacidad laboral en médicos adscritos y residentes

Factors related to work capacity in ascribed and resident physicians.

Liliana Alcaraz-Gaytán,¹ Norma Amador-Licona,² Juan Manuel Guízar-Mendoza,² Erica García-Valadez,¹ José Julio Carpio-Mendoza²

Resumen

OBJETIVO: Identificar los factores asociados con la capacidad laboral en personal médico de un hospital de tercer nivel del Instituto Mexicano del Seguro Social.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio transversal comparativo, efectuado en médicos adscritos y residentes de un área clínica y otra quirúrgica de enero a diciembre de 2017. Se evaluó el Índice de Capacidad de Trabajo (ICT), el *Maslach Burnout Inventory*, así como factores laborales y antropométricos.

RESULTADOS: En los médicos adscritos (n = 80) se observó mayor IMC y realización personal, pero menor número de horas laboradas, agotamiento emocional y despersonalización que en los médicos residentes (n = 80). Entre los médicos residentes, los de menor grado mostraron menor ICT y mayor agotamiento emocional y despersonalización, pero sin diferencia en la realización personal. En el análisis de regresión múltiple para identificar las variables que más explican el Índice de Capacidad de Trabajo; el IMC, el agotamiento emocional y el número de enfermedades se relacionaron de forma inversa, y de forma directa, la categoría quirúrgica con la calidad del trabajo ($R^2 = 0.55$; $p < 0.0001$ para el modelo), todo ello ajustado a la edad, ser médico adscrito o residente y las horas trabajadas por semana.

CONCLUSIONES: El IMC, el agotamiento emocional, el número de enfermedades y pertenecer a la categoría clínica explican en 55% el índice de capacidad laboral en todo el grupo de médicos.

PALABRAS CLAVE: Personal médico; síndrome de desgaste; despersonalización; México.

Abstract

OBJECTIVE: To identify the factors associated with work capacity in medical personnel of a tertiary hospital of the Mexican Institute of Social Security.

MATERIAL AND METHOD: A comparative cross-sectional study was done in medical staff members and residents of a clinical area and another surgical area from January to December 2017. The Work Capacity Index, the Maslach Burnout Inventory, as well as labor and anthropometric factors were evaluated.

RESULTS: In the medical staff members (n = 80), a higher BMI and personal performance was observed, but fewer hours worked, emotional exhaustion and depersonalization than in the resident physicians (n = 80). Among the resident physicians, the lower grade showed lower ICT and greater emotional exhaustion and depersonalization, but with no difference in personal fulfillment. In the multiple regression analysis, to identify the variables that best explain the Work Capacity Index, the BMI, the emotional exhaustion and the number of diseases were inversely related to quality of work, and directly the surgical category ($R^2 = 0.55$, $p < 0.0001$ for the model), all adjusted to the age, be an ascribed or resident doctor and the hours worked per week.

CONCLUSIONS: The BMI, the emotional exhaustion, the number of diseases, and belonging to the clinical category explained the 55% of the index of work capacity in the whole group of physicians.

KEYWORDS: Medical personnel; Burnout; Depersonalization; Mexico.

¹ Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social.

² Facultad de Negocios/Departamento de Investigación, Universidad de La Salle Bajío, León, Guanajuato, México.

Recibido: 29 de septiembre 2018

Aceptado: 28 de diciembre 2018

Correspondencia

Norma Amador Licona
licoamador@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Alcaraz-Gaytán L, Amador-Licona N, Guízar-Mendoza JM, García-Valadez E, Carpio-Mendoza JJ. Factores relacionados con la capacidad laboral en médicos adscritos y residentes. Med Int Méx. 2019 julio-agosto;35(4):507-514. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i4.2495>

ANTECEDENTES

En México, el Sistema Nacional de Salud ha avanzado en los últimos 50 años; sin embargo, la calidad de los servicios es heterogénea y su eficiencia reducida.¹ Esto en cierta medida se relaciona con la capacidad laboral de sus prestadores de servicio, que es el conjunto de habilidades, destrezas, aptitudes y potencialidades de orden físico, mental y social que permiten desempeñarse en un trabajo, que resulta de la combinación de los recursos humanos en relación con las demandas físicas, de factores psicosociales laborales, factores organizacionales y no solo de sus propias competencias.²

En un estudio europeo realizado en personal de enfermería, se identificó que quienes tuvieron horario poco flexible durante 12 meses mostraron las puntuaciones iniciales y de seguimiento más bajas de capacidad de trabajo y de salud en general.³ Por su parte, el síndrome de desgaste como estado de agotamiento físico, emocional o mental producto del estrés laboral se ha identificado en personal médico y de enfermería en nuestro país, con prevalencia desde 0 a 90%.⁴⁻⁶ En otras partes de América Latina su prevalencia también es variable. En Argentina se identificó en 30% del personal de enfermería de terapia intensiva⁷ y en 42% de los médicos residentes de pediatría.⁸ En Brasil, en 24.1% del personal de salud en centros de salud comunitaria,⁹ mientras en Colombia se reportó en 66.7% de médicos de una unidad médica privada¹⁰ y en 43% de residentes de especialidades médico-quirúrgicas.¹¹

Un reto de las organizaciones es motivar a los trabajadores, independientemente de su grupo de edad y controlar la carga de trabajo y el estrés, manteniendo la eficiencia, la competitividad y la innovación.¹² Sin embargo, otros factores, como el índice de masa corporal (IMC), se han reportado negativamente asociados con la capacidad del trabajo¹³ y con la realización profesional.¹⁴

El objetivo de este estudio fue identificar, además del síndrome de desgaste, otros factores asociados con la capacidad laboral en médicos residentes y adscritos en la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) núm. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal, comparativo, efectuado en médicos adscritos y residentes de la UMAE núm. 1 de los servicios de cirugía general y medicina interna de enero a diciembre de 2017. Estas dos especialidades se seleccionaron por ser las más numerosas en plantilla de formación de médicos especialistas y por ser las que tienen más tiempo de haberse establecido.

Tamaño de la muestra

Con base en un estudio mexicano, que identificó síndrome de desgaste en 41.8% de los médicos familiares del IMSS y del Instituto de Salud y Seguridad Social para los Trabajadores del Estado,¹⁵ con poder de 80%, SD 7% y significación de 95%, se requerían 160 médicos. Esperando identificar una correlación de al menos 0.35 entre el ICT con diversos factores del síndrome de desgaste se requerían 37 individuos, pero por requerirse comparaciones del ICT con múltiples candidatos a regresores, se decidió el primer tamaño de acuerdo con la proporción esperada. El muestreo fue no probabilístico, por disponibilidad, hasta completar el tamaño de muestra, se incluyeron 73% de los residentes y 52% de los médicos hospitalarios de estas especialidades en la UMAE.

Procedimientos

Se registraron variables sociodemográficas y laborales, como sexo, edad, estado civil, categoría, tipo de especialidad, horas laboradas por semana, número de empleos, antigüedad



en el trabajo y algunas características de la pareja. Se midió el peso y talla con una báscula y estadímetro Tanita (Arlington Heights, IL, Estados Unidos) mediante técnica estandarizada. El Índice de Capacidad de Trabajo (ICT)^{16,17} y el *Maslach Burnout Inventory* (MBI)¹⁸ fueron autoaplicados. Se decidió utilizar el Índice de Capacidad para el Trabajo debido a que este instrumento, además de mostrar valores elevados de confiabilidad (0.80) y validez de constructo (correlación con dimensiones del estado de salud),¹⁹ también predice la ausencia laboral por enfermedad a largo plazo (> 90 días).²⁰ El ICT se categorizó de acuerdo con el puntaje de 2-27 en malo, 28-36 moderado, 37-43 bueno y 44-49 óptimo. El puntaje total como variable numérica continua se utilizó para establecer asociación con diversas variables.

El MBI se seleccionó por ser el instrumento más utilizado para medir el síndrome de desgaste y por su validación en trabajadores mexicanos.²¹ Para el MBI, las categorías para agotamiento emocional fueron: bajo (≤ 18), medio (19-26) y alto (≥ 27); para despersonalización ≤ 5 , 6-9 y ≥ 10 para las mismas categorías y ≤ 33 , 34-39 y ≥ 40 para realización personal. Se consideró síndrome de desgaste en caso de altas puntuaciones de agotamiento emocional (≥ 27), de la despersonalización (≥ 10) y bajas (≤ 33) en la realización personal.¹⁸

Aspectos éticos

El proyecto fue autorizado por el comité local de investigación (R-2017-1001-32). Se solicitó el consentimiento para contestar los cuestionarios que fueron anónimos y la información se manejó confidencialmente. En todo caso se dio cumplimiento de los principios éticos expresados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y el Reglamento de la Ley General de Salud en México.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se compararon mediante χ^2 y las numéricas mediante prueba t de Student no pareada o U de Mann-Whitney de acuerdo con su distribución. Para la correlación de las variables (ICT y puntuación de síndrome de desgaste) se aplicó prueba de correlación de Pearson. La comparación de variables continuas entre grados de residencia se efectuó por prueba de Kruskal-Wallis. Efectuamos análisis de regresión múltiple con el ICT como variable dependiente y los factores de síndrome de desgaste, el ser médico residente o adscrito, especialidad, edad, antigüedad en el trabajo e IMC como candidatos a regresores. Un valor de $p < 0.05$ se consideró significativo.

RESULTADOS

Al comparar médicos residentes *versus* adscritos, los primeros tuvieron menor edad, mientras que en los adscritos hubo mayor proporción de casados, pareja estable, pareja autosuficiente, número de hijos, laborar en horario matutino, mayor IMC y menor número de horas laboradas (**Cuadro 1**).

El agotamiento emocional elevado, la despersonalización y la baja realización personal fueron mayores en los residentes. También el ICT en sus categorías baja o moderada fue mayor en los médicos residentes que en los adscritos (28.7 *versus* 12.5%). **Cuadro 2**

En la comparación de estos parámetros por grado de residencia se observó que los de menor grado (R2) tuvieron mayor agotamiento emocional y despersonalización, pero menor ICT que los R3 y R4. Sin embargo, no hubo diferencia en la realización personal (**Cuadro 3**).

Del total de la muestra, 51.2% que tuvo síndrome de desgaste mostró mala o moderada capacidad

Cuadro 1. Comparación de variables sociodemográficas y laborales entre médicos adscritos y residentes

Variable	Médicos adscritos, n = 80	Médicos residentes, n = 80	Valor de p
Sexo (H/M)	59/21	59/21	1.0
Edad (años)	43.6 ± 7.6	27.4 ± 1.9	< 0.0001
IMC	26.4 ± 3.7	24.6 ± 4.2	0.005
Estado civil			< 0.0001
Soltero, n (%)	12 (15)	62 (67.5)	
Casado, n (%)	69 (71.2)	11 (13.7)	
Unión libre, n (%)	72 (3.7)	6 (7.5)	
Divorciado, n (%)	8 (10)	1 (1.2)	
Con pareja estable, n (%)	67 (83.7)	49 (61.2)	0.001
Sin pareja estable, n (%)	12 (15)	26 (32.5)	0.01
Pareja con salario, n (%)	55 (68.7)	42 (52.5)	0.03
Pareja autosuficiente, n (%)	58 (72.5)	38 (47.5)	0.001
Número de hijos	1.7 ± 1.3	0.16 ± 0.43	< 0.0001
Horario			< 0.0001
Jornada, n (%)	3 (3.7)	0	
Matutino, n (%)	46 (57.5)	0	
Mixto, n (%)	11 (13.7)	80 (100)	
Nocturno, n (%)	6 (7.5)	0	
Vespertino, n (%)	14 (17.5)	0	
Número de empleos	1.7 ± 0.67	1.0 ± 0.11	0.0001
Antigüedad	14.1 ± 7.1	2.2 ± 1.4	0.0001
Horas/semana	47.1 ± 19.8	97.5 ± 23.8	0.0001
Índice de horas/núm. de empleos	29.0 ± 12.2	97.0 ± 24.5	0.0001

IMC: índice de masa corporal.

de trabajo, en comparación con 10.1% de los que no lo tuvieron ($p < 0.0001$). **Cuadro 4**

El síndrome de desgaste se identificó en 25.6% de los médicos, aunque con mayor proporción en los médicos residentes (12.5 vs 38.7%; $p = 0.002$ para médicos adscritos y residentes, respectivamente), sin diferencia entre las áreas clínica vs quirúrgica (25 vs 26.2%; $p = 0.86$), en estos subgrupos se consideraron médicos adscritos y residentes.

En el análisis de regresión múltiple, se identificó que de forma negativa, el mayor puntaje del

IMC, el agotamiento emocional y el número de enfermedades, así como de forma positiva la categoría quirúrgica explican 55% del ICT, todo esto ajustado a la edad, ser médico adscrito o médico residente y las horas trabajadas por semana (**Cuadro 5**).

DISCUSIÓN

El síndrome de desgaste se manifestó en el grupo total en un poco más de 25%, lo que muestra diferencias con la media nacional ~45%, esto puede deberse a que se han incluido otras categorías.^{5,6} Sin embargo, llama la atención



Cuadro 2. Comparación de los componentes de síndrome de desgaste y la capacidad laboral entre médicos adscritos y médicos residentes

Variable	Médicos adscritos, n = 80	Médicos residentes, n = 80	Valor de p
Agotamiento emocional	20.6 ± 8.0	26.7 ± 8.9	< 0.0001
Bajo, n (%)	40 (50)	14 (17.5)	< 0.0001
Medio, n (%)	24 (30)	29 (36.2)	0.4
Alto, n (%)	16 (20)	37 (46.2)	0.0006
Realización personal	31.5 ± 5.2	28.8 ± 5.8	0.002
Baja, n (%)	46 (57.5)	63 (78.7)	0.004
Media, n (%)	31 (38.7)	17 (21.2)	0.12
Alta, n (%)	3 (3.7)	0	0.08
Despersonalización	9.5 ± 4.5	12.8 ± 4.7	< 0.0001
Baja, n (%)	11 (13.7)	3 (3.7)	0.02
Media, n (%)	40 (50)	20 (25)	0.001
Alta, n (%)	29 (36.2)	57 (71.2)	< 0.0001
Índice de capacidad para el trabajo	41.9 ± 5.9	39.9 ± 8.8	0.09
Malo, n (%)	4 (5)	7 (8.7)	0.35
Moderado, n (%)	6 (7.5)	16 (20)	0.02
Bueno, n (%)	35 (43.7)	27 (33.7)	0.19
Óptimo, n (%)	35 (43.7)	30 (37.5)	0.40

que los residentes tienen mayor proporción de síndrome de desgaste, lo que, de acuerdo con lo establecido por la bibliografía, puede deberse al mayor número de horas laboradas y a la menor autorrealización personal que éstos pueden tener debido a la etapa de formación en la que

se encuentran, los sueldos bajos y al vivir en su mayoría fuera de sus hogares, además de relaciones impositivas, amenazantes, humillantes y de poder con sus superiores jerárquicos con afectaciones a la vida personal, estrés y agotamiento físico y mental.²²

Se ha reportado que el agotamiento emocional y la despersonalización, así como la baja realización personal como factores del síndrome de desgaste observados con mayor frecuencia en los residentes disminuyen la calidad y capacidad de la realización de actividades por parte del trabajador,²³ y en este estudio se identificó asociación directa con la capacidad laboral. Sin embargo, a pesar de que en los residentes de menor grado se identificó mayor despersonalización y agotamiento emocional, así como menor ICT, éstos mantienen su realización personal; lo que pudiera explicarse por su convicción de ser médicos especialistas y su vocación.

No se identificó asociación con el sexo, lo que contrasta con un estudio que reportó marcado aumento en los síntomas depresivos evaluados con el *Patient Health Questionnaire-9* en estudiantes de medicina durante su pasantía hospitalaria, que fue mayor en mujeres que en hombres (hombres: aumento medio en PHQ-9, 2.50; IC95% 2.26-2.73 vs mujeres: 3.20; IC95%, 2.97-3.43).²⁴

En los residentes, en comparación con los médicos hospitalarios adscritos, era esperable

Cuadro 3. Comparación de los componentes de síndrome de desgaste y la capacidad laboral entre médicos residentes de acuerdo con su grado académico

Variable	R2, n = 44	R3, n = 25	R4, n = 10	Valor de p
Agotamiento emocional	29.9 (27.2-32.7)	23.7 (20.9-26.5)	21.7 (15.9-27.4)	0.006
Realización personal	27.7 (25.7-29.6)	30.6 (28.7-32.4)	28.9 (24.9-32.8)	0.23
Despersonalización	14.1 (12.6-15.6)	11.4 (9.9-13.0)	11.0 (7.0-14.9)	0.02
Índice de capacidad para el trabajo	36.1 (33.6-38.5)	45.1 (41.7-48.6)	42.6 (38.9-46.2)	0.001

Los datos se muestran como media (IC95%).

Cuadro 4. Asociación del Índice de Capacidad de Trabajo (ICT) con el síndrome de desgaste en personal médico

ICT	Síndrome de desgaste						Valor de p
	Sí			No			
	Núm.	%	Frecuencia acumulada	Núm.	%	Frecuencia acumulada	
Mala	8	19.5	19.5	3	2.5	2.5	<0.0001
Moderada	13	31.7	51.2	9	7.6	10.1	
Buena	16	39.0	90.2	46	38.7	48.8	
Óptima	4	9.8	100	61	51.3	100	
Total	41	100		119	100		

Prueba estadística: χ^2 de proporciones.

Cuadro 5. Regresión múltiple de variables asociadas con el Índice de Capacidad de Trabajo en médicos adscritos y residentes

Variable	Beta	p
IMC	-0.23	0.03
Agotamiento emocional	-0.30	< 0.0001
Núm. de enfermedades	-0.44	< 0.0001
Categoría quirúrgica	0.15	0.01

IMC: índice de masa corporal
 $R^2 = 0.55$; $p < 0.0001$ para el modelo.

identificar mayor proporción de síndrome de desgaste, así como menor edad y otros parámetros de escasa estabilidad de pareja y menor número de hijos por el periodo de formación y la diferencia de edad. En un estudio reciente realizado en un hospital de segundo nivel del IMSS, se identificó una jornada laboral de los médicos residentes de 70.1 ± 21.1 horas/semana para todas las especialidades y de 89.1 ± 21.5 en las quirúrgicas con repercusiones en el incremento del estrés, escasa organización del trabajo, factores psicosociales como ocultar sus sentimientos, así como daño en su propia salud y bienestar.²⁵

En el análisis de regresión múltiple se identificó que solo el IMC, el agotamiento emocional, el número de enfermedades y el tipo de categoría clínica predicen en 55% el ICT.

El IMC, entre otras variables biológicas, se ha investigado como factor asociado con síndrome de desgaste. Ranchal,¹⁴ en 186 profesores de secundaria, encontró asociación inversa entre la realización profesional y el IMC; de manera que quienes puntuaron con mejor realización profesional tenían un IMC más favorable. En relación con la capacidad laboral, un estudio de cohorte en 5470 finlandeses que nacieron en 1966 encontró que la obesidad entre 31 y 46 años aumentó el riesgo relativo de la mala capacidad de trabajo en ambos sexos, independientemente de la carga física del trabajo.¹³ Transportándolo a nuestro estudio, consideramos que un mayor IMC reduce la capacidad física para ciertas labores, esto considerando los periodos extenuantes de trabajo que realizan los médicos residentes y los adscritos, estos últimos porque generalmente tienen más de un trabajo y requerir tiempos de traslado, con horarios y calidad de la alimentación no tan recomendables. Si bien no podemos asegurar causalidad, la relación de variables hace pensar que cuando un individuo se siente



realizado profesionalmente, se preocupa más de su salud, incluido el mantenimiento de un peso adecuado e incluso en realizar mejor su trabajo, por lo que pareciera ser un mecanismo cíclico sin dejar de considerar el estado multifactorial de la capacidad para el trabajo. En nuestro país se necesitan estrategias para disminuir la prevalencia de obesidad, que según reportes de ENSANUT 2016, junto con el sobrepeso afecta a 72.5% de los hombres y 75.6% de las mujeres,²⁶ además de que la prevalencia de obesidad en el personal de salud no parece ser tan diferente a la de la población general.^{27,28}

El agotamiento emocional también predice la reducción de la capacidad laboral, esto en los médicos puede deberse a que está estrechamente relacionado con la salud y estabilidad emocional, con la capacidad de lidiar con problemas de los pacientes y la inteligencia para resolverlos.

El número de enfermedades también tiene importancia para el modelo. Se sabe que a mayor número de enfermedades, más posibilidad de discapacidad, siendo más predictivo que la edad porque las enfermedades pueden causar incapacidad, pensión temprana y generar una jornada laboral menos productiva. De acuerdo con Ervasti,²⁹ existe relación del bajo nivel socioeconómico, la obesidad y la tensión laboral con la comorbilidad y el aumento de la discapacidad laboral en los empleados con diabetes, encontrando que las comorbilidades pueden deteriorar considerablemente la capacidad de trabajo.

Identificamos un grado de protección para el grupo quirúrgico, esto puede asociarse con la personalidad y el perfil laboral, así como el tipo de pacientes y sus exigencias. La carga emocional de las enfermedades terminales puede ser más fuerte en el grupo clínico. Por ejemplo, Flores-Lozano³⁰ refiere que el trato con pacientes terminales hace que psicológi-

camente existan sentimientos inconscientes que minen el narcisismo y la salud del médico, que se relacionan con la conciencia realista del hecho de la muerte, lo que significa un esfuerzo psicológico mayor.

CONCLUSIONES

Los médicos residentes tuvieron mayor puntuación en factores de síndrome de desgaste. Sin embargo, el mayor IMC, el agotamiento emocional, las enfermedades y el ser médico clínico fueron los principales factores asociados con la baja capacidad laboral, todo ello ajustado a la edad, ser médico hospitalario adscrito o residente y a las horas trabajadas por semana. Esto pone en evidencia que el problema es complejo con múltiples aristas que atender en el sistema público de salud para sus trabajadores, si lo que se pretende es su mejor capacidad en el trabajo para el logro de los objetivos del Programa Nacional de Calidad.

REFERENCIAS

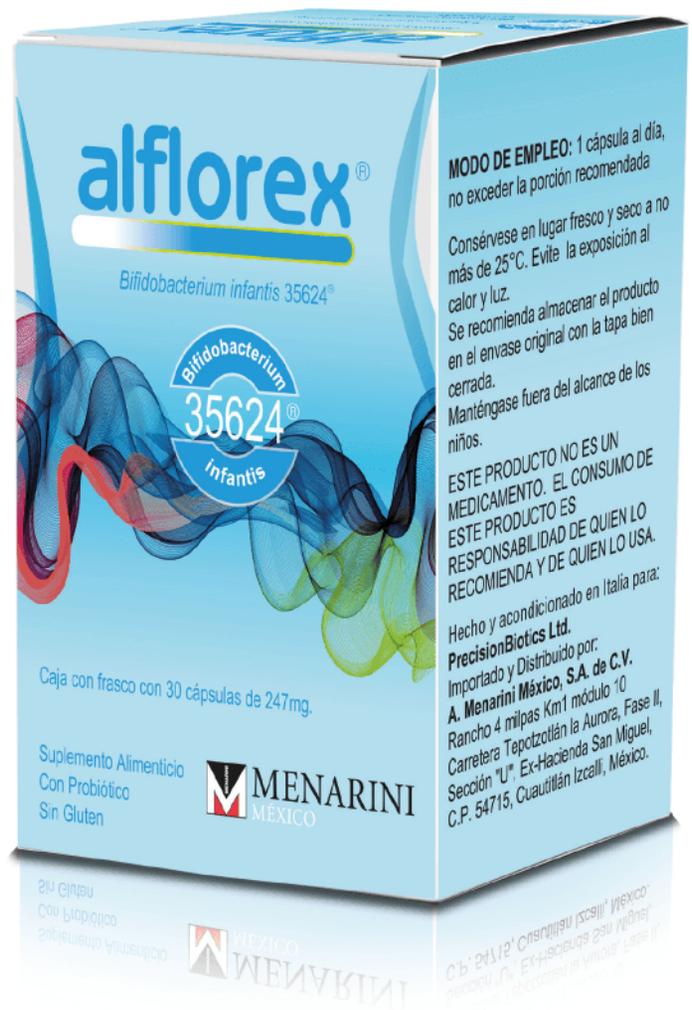
1. Secretaría de Salud. Programa Nacional de Calidad [Internet]. 2012[citado 6 agos 2018];1-18. Disponible en: http://www.conadic.salud.gob.mx/pdfs/programas/pns_version_completa.pdf
2. Moreno-Jiménez B. Factores y riesgos laborales psicosociales: conceptualización, historia y cambios actuales. *Med Segur Trab* [Internet] 2011[citado 6 agosto 2018]; 57(Suplemento 1): 1-262. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/mesetra/v57s1/especial.pdf>.
3. Fassi M, Bocquet V, Majery N, Lair ML, Couffignal S, Mairiaux P. Work ability assessment in a worker population: comparison and determinants of Work Ability Index and Work Ability score. *BMC Public Health* 2013;13:305.
4. Juárez-García A, Idrovo AJ, Camacho-Ávila A, Placencia-Reyes O. Síndrome de burnout en población mexicana: Una revisión sistemática. *Salud Mental* 2014;37(2):159-76.
5. García-Rivera BR, Maldonado-Radillo SE, Ramírez-Barón MC. Agotamiento profesional en el sector salud de Baja California. *Investigación Administrativa* 2014;43(113):60-77.
6. Abreu-Dávila FJ. Síndrome de agotamiento emocional en profesionales de las unidades de cuidados intensivos. *Multiciencias* 2011;11(4):370-77.

7. Popp MS. Estudio preliminar sobre el síndrome de burnout y estrategias de afrontamiento en enfermeras de unidades de terapia intensiva. *Interdisciplinaria* 2008;25(1):5-27.
8. Domínguez P, Grosso ML, Pagotto B, Talierno V, Allegri R. Efectos de la privación de sueño en el desempeño de los médicos residentes de pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(3):241-5.
9. Silva AT, Menezes PR. Burnout syndrome and common mental disorders among community-based health agents. *Rev Saude Publica* 2008;42(5):921-29.
10. Corredor-Pulido ME, Monroy-Fonseca JP. Descripción y comparación de patrones de conducta, estrés laboral y burnout en personal sanitario. *Hacia la Promoción de la Salud* [Internet] 2009[citado 6 agos 2018];14(1):109-123. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/hpsal/v14n1/v14n1a07.pdf>
11. Paredes OL, Sanabria-Ferrand PA. Prevalencia de síndrome de burnout en residentes de especialidades médico quirúrgicas, su relación con el bienestar psicológico y con variables sociodemográficas y laborales. *Revista Med* [Internet] 2008 [citado 6 agos 2018];16(1):25-32. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/med/v16n1/v16n1a05.pdf>
12. Morschhäuser M, Söchert R. Trabajo saludable en una Europa que envejece. Estrategias e instrumentos para prolongar la vida laboral. *European Network for Workplace Health Promotion* [Internet] 2006 [citado 6 agos 2018];76-83. Disponible en: http://www.insht.es/PromocionSalud/Contenidos/Promocion%20Salud%20Trabajo/Documentos%20ENWHP/Guias/Ficheros/ENWHP_Ageing_Europe_ES.pdf
13. Nevanperä N, Ala-Mursula L, Seitsamo J, Remes J, Auvinen J, Hopsu L, et al. Long-lasting obesity predicts poor work ability at midlife. *J Occup Environ Med* 2015;57(12):1262-8.
14. Ranchal-Sánchez A, Vaquero-Abellán M. Burnout, variables fisiológicas y antropométricas: un estudio en el profesorado. *Med Segur Trab* 2008;54(210):47-55.
15. Duque-Oliva EJ. Revisión del concepto de calidad del servicio y sus modelos de medición. *Innovar* 2005;15(25):64-80.
16. Radkiewicz P, Wierszal-Bazyl M, the NEXT-Study group. Psychometric Properties of Work Ability Index in the Light of Comparative Survey Study. *International Congress Series* 1280. The Netherlands: Elsevier 2005;304-9. <https://doi.org/10.1016/j.ics.2005.02.089>
17. Zwart B, Frings-Dresen M. Test-retest reliability of the Work Ability Index questionnaire. *Occup Med* 2002;52(4):177-181.
18. Maslach C, Schaufeli WB, Leiter MP. Job Burnout. *Annu Rev Psychol* 2001;52(1):397-422.
19. Peralta N, Godoi Vasconcelos AG, Härter Griep R, Miller L. Validez y confiabilidad del Índice de Capacidad para el Trabajo en trabajadores del primer nivel de atención de salud en Argentina. *Salud Colectiva* 2012;8(2):163-73.
20. Lundin A, Leijon O, Vaez M, Hallgren M, Torgén M. Predictive validity of the Work Ability Index and its individual items in the general population. *Scand J Public Health* 2017 Jun;45(4):350-56.
21. Aranda Beltrán C, Pando Moreno M, Salazar Estrada JG. Confiabilidad y validación de la escala Maslach Burnout Inventory (Hss) en trabajadores del occidente de México. *Salud Uninorte* 2016;32(2):218-27.
22. Acosta-Fernández M, Aguilera-Velasco MA, Pozos-Radillo BE, Torres-López TM, Parra-Osorio L. Vivencias y experiencias de médicos residentes mexicanos durante su primer año de formación académica. *Inv Ed Med* 2017;6(23):169-179.
23. Peralta N, Godoi Vasconcelos AG, Härter Griep R, Miller L. Validez y confiabilidad del Índice de Capacidad para el Trabajo en trabajadores del primer nivel de atención de salud en Argentina. *Salud Colectiva* 2012;8(2):163-73.
24. Guille C, Frank E, Zhao Z, Kalmbach DA, Nietert PJ, Mata DA, et al. Work-family conflict and the sex difference in depression among training physicians. *JAMA Intern Med* 2017;177(12):1766-72.
25. Prieto-Miranda SE, Jiménez-Bernardino CA, Cázares-Ramírez G, Vera-Haro MJ, Esparza-Pérez RI. Jornadas laborales y sus repercusiones en médicos residentes en un hospital de segundo nivel. *Med Int Méx* 2015;31(6):669-79.
26. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 Informe Final de Resultados [Internet] [citado 6 agos 2018]. Disponible en: http://oment.uanl.mx/wp-content/uploads/2016/12/ensanut_mc_2016-31oct.pdf
27. Quezada AD, Macías-Waldman N, Salmerón J, Swigart T, Gallegos-Carrillo K. Physical activity and calorie intake mediate the relationship from depression to body fat mass among female Mexican health workers. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2017;14(1):160.
28. Orozco-González CN, Cortés-Sanabria L, Viera-Franco JJ, Ramírez-Márquez JJ, Cueto-Manzano AM. Prevalence of cardiovascular risk factors in a population of health-care workers. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2016;54(5):594-601.
29. Ervasti J, Kivimäki M, Dray-Spira R, Head J, Goldberg M, Pentti J, et al. Comorbidity and work disability among employees with diabetes: Associations with risk factors in a pooled analysis of three cohort studies. *Scand J Public Health* 2016;44(1):84-90.
30. Flóres-Lozano JA. El síndrome de burnout en médicos y enfermeras que atienden a pacientes oncológicos: el hospital como sistema desmotivacional. *Medicina Integral* 2001;37(1):38-47.



alflorex[®]

Bifidobacterium infantis 35624[®]





Manejo de la hipertensión arterial en el adulto mayor

Management of hypertension in the elderly.

José Enrique Cruz-Aranda

Resumen

La hipertensión arterial sistémica es una enfermedad crónica, de causa múltiple, que produce daño vascular sistémico e incrementa la morbilidad y mortalidad por diversas enfermedades cardiovasculares, en el caso de los adultos mayores, la presión arterial aumenta con el incremento de la edad debido al proceso de envejecimiento como consecuencia de cambios en la rigidez de las arterias, el remodelado vascular y cambios en los mecanismos renales y hormonales; por tanto, se espera que se incremente la incidencia de hipertensión arterial en los adultos mayores. Por las características propias de este grupo etario, la clasificación y el tratamiento de esta enfermedad reviste múltiple controversia y diversos factores a tomar en cuenta; se considera piedra angular del manejo la adecuación e individualización del tratamiento elegido y debe tenerse como punto clave del tratamiento la conservación de la funcionalidad e independencia, con especial cuidado en los efectos adversos de los fármacos, así como de posibles interacciones medicamentosas.

PALABRAS CLAVE: Hipertensión; geriatría.

Abstract

Hypertension is a chronic disease of multiple etiology that produces systemic vascular damage and increases morbidity and mortality due to various cardiovascular diseases; in the case of the elderly, blood pressure increases with age due to the aging process as a consequence of changes in stiffness of the arteries, vascular remodeling and changes in the renal and hormonal mechanisms, therefore, it is expected that the incidence of hypertension in the elderly will increase. Because of the characteristics of this age group, the classification and management of this disease have multiple controversy and multiple factors to be taken into account, considering a cornerstone of management the adequacy and individualization of the treatment chosen and having as a key point of treatment the preservation of functionality and independence, taking special care in the adverse effects of the drugs as well as possible drug interactions.

KEYWORDS: Hypertension; Geriatrics.

Internista y geriatra, Servicio de Geriatría, UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México.

Recibido: 5 de agosto 2018

Aceptado: 8 de octubre 2018

Correspondencia

José Enrique Cruz Aranda
drenriquecruz@comunidad.unam.mx

Este artículo debe citarse como

Cruz-Aranda JE. Manejo de la hipertensión arterial en el adulto mayor. Med Int Méx. 2019 julio-agosto;35(4):515-524. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i4.2444>

ANTECEDENTES

La hipertensión arterial sistémica es una enfermedad crónica, de causa múltiple, que produce daño vascular sistémico e incrementa la morbilidad y mortalidad de diversas enfermedades cardiovasculares. Es un problema de salud pública porque de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la hipertensión arterial es causante de por lo menos 45% de las muertes por cardiopatías y 51% por enfermedad vascular cerebral; afecta desproporcionadamente a las poblaciones de ingresos bajos y medianos: casi 80% de las muertes de causa cardiovascular corresponden a países con estas características económicas y sociales.¹ Además, constituye la cuarta causa como factor de riesgo de defunción y de años de vida saludable (AVISA) perdidos.²

La presión arterial aumenta con la edad debido al proceso de envejecimiento, por incremento en la rigidez de las arterias, el remodelado vascular y por cambios en los mecanismos renales y hormonales, por tanto, se espera que se eleve la incidencia de hipertensión arterial en los adultos mayores.

En México, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Medio Camino (ENSANUT MC 2016) la prevalencia actual de la hipertensión es de 25.5%, de los que 58.7% ya tenían diagnóstico previo y estaban en control de las cifras de hipertensión arterial. Sin embargo, en el caso de los adultos mayores estas cifras se disparan: la prevalencia de hipertensión arterial en el grupo de mayores de 60 años es de 42.9%, de los que 46.8% ya tenían diagnóstico previo.

De acuerdo con la OMS, el límite para definir a una persona como hipertensa es una cifra mayor de 140 mmHg en la presión sistólica o una cifra mayor de 90 mmHg en la diastólica. En 2003, el *Joint National Committee* (JNC 7)

definió y clasificó la hipertensión arterial en: prehipertensión, estadio 1 y estadio 2 y, a pesar de que en 2014 el JNC 8 no incluyó esta clasificación de manera específica, estos límites se han adoptado para definir el tratamiento de la hipertensión arterial.³

Las diversas guías de tratamiento, ya sea que incluyen un apartado o hacen mención al diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en el adulto mayor (como son las de la Sociedad Europea de Cardiología [SEC], el JNC 8, las Guías Canadienses de práctica clínica en hipertensión, las guías de práctica clínica del Colegio Americano de Médicos y de la Academia Americana de Médicos Familiares, las guías de la Asociación Americana del Corazón en el tratamiento de la hipertensión, las guías de práctica clínica para el manejo de la hipertensión en la comunidad de la Asociación Americana del Corazón y de la Sociedad Internacional de la Hipertensión [ASH/ISH]), recomiendan, en general, cifras de diagnóstico de 140/90 mmHg y cifras metas de tratamiento menores a 150/90 mmHg para pacientes mayores de 60 años; sin embargo, la diversidad de opiniones y recomendaciones surge cuando se trata de pacientes mayores de 80 años, pacientes adultos mayores frágiles o con comorbilidad, en quienes la mayor parte de las guías recomiendan ajustar el manejo a las condiciones individuales del paciente, ajustar el manejo a la respuesta del paciente frente a algún esquema antihipertensivo o, bien, disminuir la presión arterial hasta donde el paciente lo tolere.⁴⁻⁹ Resulta claro que el adulto mayor, sobre todo los muy mayores (más de 80 años) y los que padecen síndrome de fragilidad tienen particularidades y peculiaridades asociadas con el envejecimiento y con las características propias del envejecimiento patológico que complican la generación de guías de práctica clínica apropiadas para el manejo "estandarizado" de la hipertensión arterial en este grupo de



pacientes, por lo que deben tomarse en cuenta múltiples factores propios de la geriatría para abordar de la mejor manera el tratamiento de esta enfermedad. A continuación ofrecemos una revisión y recomendaciones de los diferentes factores implicados en el tratamiento de la hipertensión arterial en los adultos mayores con la finalidad de presentar de la manera más amplia, completa y actualizada, las herramientas mínimas necesarias para poder tomar las decisiones terapéuticas en este grupo de pacientes.

Manejo no farmacológico de la hipertensión arterial sistémica

El incremento de las cifras de tensión arterial a lo largo de la vida es uno de los factores asociados directamente con el envejecimiento y su causa es compleja y multifactorial; algunos de estos factores implicados de manera importante son las interrelaciones que establecen las personas con el medio ambiente y las relaciones sociales entre las personas mismas. Se han descrito los efectos en el incremento de las cifras de tensión arterial secundarios a la urbanización, como ejemplo de ello se ha documentado que en Estados Unidos, 90% de las personas normotensas de 55 años padecerá hipertensión a los 75 años.¹⁰ Algunos de los factores modificables a corto plazo implicados son: la ingesta excesiva de sodio, el aumento de peso, la inactividad física, la ingesta excesiva de alcohol y menos modificable, el estrés psicosocial. Asimismo, se ha documentado que la mayoría de los pacientes reciben consejería insuficiente acerca de las modificaciones al estilo de vida y particularmente los adultos mayores; datos del *National Ambulatory Medical Care Survey* mostraron que sólo 35% de los pacientes recibían consejería acerca de nutrición y 26% acerca de ejercicio físico.¹¹ Las posibles causas de la asesoría ineficiente son múltiples y se constituye como un área de oportunidad para mejorar el tratamiento de la hipertensión arterial en los adultos mayores.

Reducción de sodio

El exceso de sodio juega un papel fundamental en la fisiopatología de la hipertensión, particularmente en los adultos mayores. Una dieta alta en sal promueve cambios fibróticos en las células musculares lisas induciendo la síntesis de colágeno, lo que resulta en su acumulación en las paredes arteriales, disminuyendo así su elasticidad con el paso del tiempo, característica de la hipertensión sistólica aislada. Además, la disminución de la función renal asociada con la edad predispone a los adultos mayores a retener sodio, lo que contribuye a incrementar el volumen circulante, por tanto, una dieta baja en sodio provee mayores beneficios en este grupo de pacientes al disminuir el volumen sanguíneo y favorecer mayor disminución de la presión arterial en comparación con adultos jóvenes.

El efecto más notable de la reducción en la ingesta de sodio en este grupo etario consiste en que, más allá del descenso de las cifras de presión arterial, aminora la necesidad de medicación antihipertensiva. El estudio TONE (*Trial of nonpharmacologic intervention in the elderly*) demostró que la reducción en la ingesta diaria de sodio de 40 mmol o 920 g disminuye aproximadamente 30% la necesidad de medicación antihipertensiva.¹² Esto es relevante porque la reducción en la necesidad de medicación repercute directamente en la posibilidad de efectos adversos e interacciones medicamentosas debido a polifarmacia. Un problema particular en el paciente adulto mayor es la necesidad de mayor ingesta de sal debido a la disminución en el sentido del gusto a consecuencia del proceso de envejecimiento y también a que muchos adultos mayores tienen la necesidad de adquirir alimentos procesados o empacados que por sí mismos tienen un contenido más alto de sal. Es deber del médico informar acerca de los beneficios de disminuir la ingesta de sal y ofrecer alternativas a esta problemática particular debiendo canalizar

al adulto mayor con el personal experto en nutrición que le podrá ofrecer alternativas plausibles para disminuir la ingesta diaria de sal.

Alimentación

Se han estudiado y documentado los beneficios de la dieta rica en vegetales y frutas y baja en carbohidratos y proteínas, conocida como dieta DASH, para la salud cardiovascular. En estudios controlados se ha observado disminución de incluso 10 mmHg en personas hipertensas y 3.5 mmHg en personas no hipertensas posterior a la modificación de la dieta por un periodo de ocho semanas. En combinación con la reducción en la ingesta de sal, se esperaba la disminución aún más importante en las cifras de presión arterial. Sin embargo, en el caso de los adultos mayores y sobre todo en el caso de los adultos mayores frágiles deben tenerse en cuenta algunas consideraciones particulares para recomendar la modificación de la dieta y la restricción de algunos alimentos. Muchos de los pacientes adultos mayores frágiles tienen requerimientos particulares, sobre todo en la ingesta de proteínas, recomendar una restricción de alimentos ricos en proteínas puede traer consigo incrementar el riesgo de desnutrición, sobre todo si no se cuenta con la supervisión cercana y constante del estado nutricional del paciente. Por otra parte, el acceso a los alimentos en los adultos mayores plantea un panorama altamente heterogéneo que pasa por la accesibilidad de los alimentos en el caso de pacientes dependientes hasta la accesibilidad para poder adquirirlos y prepararlos, ya sea por dificultades para salir de casa, para prepararlos, o incluso para adquirirlos por problemas económicos. En México se han realizado estudios que han documentado que una proporción importante de adultos mayores no consume de manera cotidiana alimentos calientes, lo que es indicador de la calidad de la alimentación a la que tiene acceso. La recomendación es que un experto en nutrición sea quien evalúe el estado

nutricional del adulto mayor, realice las recomendaciones y dé el seguimiento necesario y así ajustar de manera individual el plan alimentario para evitar desnutrición y, en la medida de lo posible, optimizar la salud cardiovascular de la persona hipertensa.

Reducción de peso y actividad física

La relación entre obesidad, hipertensión y enfermedad cardiovascular se ha estudiado ampliamente y está bien descrita, la presión arterial se incrementa aproximadamente 3 mmHg por cada 10 kg de aumento de peso corporal y se vincula con 12% de incremento del riesgo de muerte por enfermedad coronaria y 24% de enfermedad vascular cerebral, este riesgo se incrementa aún más en la población anciana, en contraparte, la práctica regular de ejercicio aeróbico ha mostrado no sólo reducir la presión arterial, sino mejorar en general la salud cardiovascular. El mismo estudio TONE¹² demostró que la reducción de 3.5 kg disminuyó la necesidad de antihipertensivos en 30% y los pacientes que formaron parte del grupo de intervención mediante ejercicio y reducción de peso lograron mejor control de la presión arterial.

En el paciente adulto mayor esto también reviste problemáticas particulares; existen múltiples barreras para la realización de ejercicio en el adulto mayor, ya sea por problemáticas propias del adulto mayor, como limitación de la movilidad, trastornos de la marcha y el equilibrio, déficit visual, osteoartrosis, osteoporosis, incontinencia, entre otros, que dificultan, en algunos casos imposibilitan y en otros más ponen en riesgo la integridad del paciente, la realización de alguna actividad física de manera sistemática y, por otra parte, existen limitantes concernientes al entorno para poder realizar actividad física: espacios adecuados para la realización de la actividad física, supervisión del adulto mayor mientras se realiza la actividad, equipo adecuado para el adulto mayor



y la prescripción adecuada e individualizada de manera profesional para disminuir riesgos. Por estas razones se hace necesaria la intervención de un equipo multidisciplinario y profesional, que sea capaz de otorgar y supervisar la prescripción de la actividad física idónea para cada paciente y, además, lleve el control y el acompañamiento de la realización de actividad física y el control de la disminución de peso corporal.

Estrés psicosocial

Existe relación directa entre depresión y ansiedad y la hipertensión arterial, así como con el control de las cifras de presión arterial en personas hipertensas.¹² La depresión y la ansiedad constituyen unas de las afecciones más frecuentes en los pacientes adultos mayores, más aún si se encuentran en estado de fragilidad. Desgraciadamente no hay estudios que hayan explorado los efectos del tratamiento de la depresión y la ansiedad en las cifras de presión arterial en pacientes hipertensos.¹³

Algunos fármacos, como sertralina, duloxetina y venlafaxina tienen como efecto secundario la elevación de las cifras de presión arterial.

Asimismo, las condiciones de vida de algunos pacientes pueden producir un estado de estrés crónico, como: soledad, problemas económicos, falta de empleo, falta de pensión, problemas familiares, abuso y maltrato, sensación de inutilidad, inseguridad y violencia, dependencia, pérdida de la autonomía, entre otros. Tal estado de ansiedad y estrés pudiesen ser un factor que dificulte el control de las cifras de tensión arterial en este grupo de pacientes. Desgraciadamente, en estos casos, estamos hablando de factores que son difícilmente modificables en el corto plazo y menos desde la atención de primer contacto.

Estas medidas no farmacológicas son la piedra angular del tratamiento de la hipertensión ar-

terial, son las menos costosas y, en conjunto y combinadas, son las más efectivas porque no solo pueden mejorar el tratamiento de la hipertensión arterial, sino también optimizan el manejo farmacológico en los casos en que sea necesario prescribirlo e incluso pueden retrasar y prevenir la aparición de hipertensión arterial en los pacientes que aún no son hipertensos. Desgraciadamente también son las más difíciles de implementar porque involucran diversas áreas de la vida de las personas, que difícilmente el médico pueda abarcar de manera completa e integral todas ellas, por ello, la recomendación principal es que este tipo de pacientes deben ser tratados por un equipo multidisciplinario para ofrecer la mejor atención posible a los adultos mayores y conseguir opciones terapéuticas integrales (**Cuadro 1**).

En el caso de que, a pesar de implementar estas medidas no farmacológicas o ante la incapacidad de implementarlas por los múltiples factores mencionados, no se consiga el control de las cifras de presión arterial, deberá iniciarse el manejo farmacológico.

Opciones terapéuticas farmacológicas

En general, existe consenso entre las diversas guías de tratamiento en que el manejo farmacológico debe iniciarse en los pacientes adultos

Cuadro 1. Manejo no farmacológico de la hipertensión arterial en adultos mayores

Dieta baja en sal	Menos de 2.4 g de sal al día
Dieta DASH	Rica en frutas, vegetales y productos bajos en grasas (naturales)
Actividad física	180 minutos por semana
Pérdida de peso	3.5 a 4.5 kg.
Moderación en consumo de alcohol	Menos de 30 mL de etanol al día

Modificado de la referencia 13.

mayores cuando la presión sistólica alcance mediciones entre 140 y 150 mmHg.¹⁴ Asimismo, el Colegio Americano de Médicos recomienda iniciar o intensificar el tratamiento farmacológico en pacientes mayores de 60 años que tengan antecedente de enfermedad vascular cerebral al alcanzar cifras máximas de 140 mmHg con la finalidad de disminuir el riesgo de recurrencia de la enfermedad vascular cerebral, así como en los pacientes con alto riesgo cardiovascular.⁴ Es recomendable tomar en cuenta ciertas circunstancias específicas en el manejo del adulto mayor.

Iniciar con dosis bajas, aproximadamente la mitad de la dosis prescrita en los adultos jóvenes para minimizar el riesgo de efectos secundarios. Considerar el riesgo de hipotensión ortostática y de hipotensión posprandial, porque aproximadamente 20% de los pacientes adultos mayores con hipertensión sistólica aislada tienen estas complicaciones, estos episodios de hipotensión incrementan el riesgo de caídas y de fractura de cadera durante los primeros meses del inicio del tratamiento.⁸ Diversas asociaciones, guías de tratamiento y metanálisis realizados entre 2008 y 2009 concluyen que la cantidad de reducción de la presión arterial es el principal determinante de la reducción del riesgo cardiovascular y no la elección del antihipertensivo.¹⁵

Con esta evidencia y ante la dificultad de elegir un fármaco antihipertensivo para todos los adultos mayores, debido a factores de variabilidad entre las condiciones generales de los pacientes, se hace necesario individualizar la recomendación en cuanto a la elección del fármaco idóneo para cada paciente de acuerdo con sus características particulares de estado funcional, comorbilidades, y de condiciones y formas de vida, para ello es importante conocer de manera precisa las características de los fármacos a elegir.

En general, tres clases de fármacos son los considerados de primera línea para el tratamiento de la hipertensión en los adultos mayores; los diuréticos tiazídicos, los bloqueadores de canales de calcio de larga acción, especialmente dihidropiridinas, y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II.¹⁶

Diuréticos tiazídicos

Son derivados de la sulfonamida, se trata de diuréticos débiles que actúan en segmentos distales de la nefrona bloqueando el cotransporte de Cl-Na, muchos de estos agentes tienen propiedades de inhibición de la anhidrasa carbónica. A dosis elevadas provocan un efecto natriurético que disminuye el volumen extracelular, el retorno venoso, el gasto cardiaco y las resistencias periféricas, con la administración prolongada el volumen extracelular y el gasto cardiaco retornan a la normalidad, pero las resistencias periféricas continúan disminuidas, lo que constituye el centro de su utilidad en el tratamiento de la hipertensión arterial, además, en combinación con otros fármacos antihipertensivos, potencian su efecto y lo prolongan en el tiempo. Tienen gran cantidad de efectos adversos, entre los que destacan: hiponatremia, hipocalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, con la administración prolongada, pueden precipitar hipercalcemia e hiperuricemia, debido a la depleción hídrica pueden sobrevenir trastornos ácido base, como alcalosis metabólica y acidosis metabólica. Asimismo, se han reportado trastornos sexuales consistentes en disminución de la libido, disfunción eréctil y dificultades para la eyaculación.

Estudios prospectivos han demostrado que los diuréticos reducen la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares en pacientes adultos mayores diabéticos.¹⁷ A pesar de los efectos adversos enunciados, los diuréticos suelen ser bien tolerados y con el seguimiento adecuado respecto



al control electrolítico y evitarlos en pacientes con trastornos electrolíticos preexistentes son un arma terapéutica poderosa, segura y con efectos favorables respecto a riesgo cardiovascular a mediano plazo.

Las dosis habituales son de 12.5 a 25 mg/día.

Bloqueadores de los canales de calcio

Este grupo de fármacos son ampliamente prescritos debido a su eficacia, su neutralidad metabólica y su perfil bajo respecto a los efectos secundarios. Este grupo de fármacos ejercen su efecto a través del bloqueo de los canales lentos de calcio, lo que disminuye la reactividad del músculo liso produciendo con ello vasodilatación. Particularmente los pertenecientes a la familia de las dihidropiridinas han demostrado órgano-protección específica además de la reducción de las cifras de tensión arterial, son particularmente útiles en el caso de pacientes hipertensos con angina crónica estable.¹⁸ La mayor parte de los efectos adversos tienen relación con su efecto vasodilatador, edema de miembros inferiores, angioedema, cefalea, mareo y vértigo e hipotensión postural, en los adultos mayores pueden ocasionar bloqueos cardiacos, aunque es un efecto adverso infrecuente.¹⁷ Desgraciadamente si ocurre algún efecto adverso, el medicamento debe retirarse porque no hay manera de disminuir los efectos adversos.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Constituyen el método más comúnmente utilizado para disminuir las cifras de tensión arterial y reducir la incidencia de daño a órgano blanco. Inhiben la liberación de aldosterona y, por tanto, disminuyen el intercambio de Na-K en el túbulo contorneado distal, pudiendo causar retención importante de potasio e hipercalemia. Este grupo de fármacos han mostrado beneficios en el trata-

miento de la insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular izquierda, remodelación cardiaca, estado posinfarto de miocardio, nefropatía diabética, nefropatía no diabética, hipertrofia ventricular izquierda, aterosclerosis carotídea, fibrilación auricular y síndrome metabólico.¹⁸ El principal efecto adverso, la hipercalemia, requiere vigilancia estrecha, así como de la insuficiencia renal aguda; los pacientes con enfermedad renal crónica preexistente pueden requerir modificación de la dieta y adecuación de acuerdo con los fármacos que se tomen de manera concomitante. En general, son fármacos seguros, considerados de primera línea que, en caso de no existir contraindicación como alteraciones electrolíticas o insuficiencia renal aguda y crónica, pueden prescribirse de manera confiable. Es frecuente que uno de los efectos adversos más o menos inocuos, como es la tos secundaria a la administración de estos fármacos, requiera el cambio de medicamento y no es un efecto secundario infrecuente en el adulto mayor.

Antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina (ARA-II)

Los antagonistas de los receptores AT1 de angiotensina II son un grupo farmacológico que se ha posicionado como terapia de primera línea en monoterapia y en terapia combinada, debido a que han mostrado ser eficaces en el control de la presión arterial con buen perfil de seguridad, bajos efectos adversos, comodidad en la posología y comparten efectos de órgano-protección con el grupo de los IECA. Al igual que éstos, su principal efecto adverso es la hipercalemia y la precipitación de insuficiencia renal aguda en pacientes susceptibles.

Beta-bloqueadores

Este grupo de fármacos actualmente no se considera de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial en el adulto mayor

debido principalmente a sus efectos adversos en este grupo etario. Sin embargo, debido a los beneficios que muestran en el tratamiento de enfermedades muy precisas los consideraremos.

Son sustancias que tienen afinidad por los receptores beta-adrenérgicos, pero no activan la adenil ciclasa como lo hacen los agonistas adrenérgicos, disminuyendo la actividad simpática mediada por estos receptores, la inhibición es de carácter competitivo y pueden ser desplazados. Su mecanismo antihipertensivo parece estar mediado por la reducción del gasto cardíaco e inhibición de la liberación de renina desde el aparato yuxtglomerular por bloqueo de receptores adrenérgicos, otros efectos antihipertensivos están mediados por la producción de óxido nítrico, bloqueo de penetración de calcio, apertura de canales de potasio y reducción del estrés oxidativo.¹⁹ El grupo de los fármacos beta-bloqueadores es heterogéneo y no todos sus efectos pueden ser los mismos, metoprolol y carvedilol pueden diferir de otros beta-bloqueadores en términos de eficacia y efectos adversos, su indicación precisa es en pacientes con enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca, fuera de éstas, no deben considerarse de primera línea. En los adultos mayores se potencian sus efectos adversos, como: bradicardia, bloqueos cardíacos, trastornos del sueño, mareo, vértigo, disfunción eréctil, interacciones farmacológicas y son causantes de caídas, delirio, depresión. Particularmente en este grupo de edad, no mostraron beneficio en reducir el riesgo de enfermedad vascular cerebral ni de eventos cardíacos.¹⁷

En la actualidad la evidencia disponible para el tratamiento de la hipertensión arterial en los adultos mayores se basa en la opinión de expertos, por lo que se hace necesaria la intervención del juicio clínico para individualizar la selección del fármaco idóneo de acuerdo con las características del paciente a tratar (**Cuadro 2**).¹⁷

Metas de tratamiento

De acuerdo con las guías de tratamiento actuales, algunas de ellas marcan como meta de tratamiento cifras menores a 150 mmHg y otras, cifras menores a 140 mmHg.¹⁴ Al respecto existe aún un extenso debate; algunos estudios han encontrado que el tratamiento estricto de la hipertensión arterial muestra resultados adversos, un estudio demostró que en pacientes frágiles y con deterioro cognitivo, la presión sistólica baja continua empeoraba la función cognitiva.²⁰ Otro estudio encontró alto riesgo de mortalidad en pacientes que tomaban medicación antihipertensiva en dos grupos de pacientes con similar presión sistólica,²¹ otras conclusiones arrojan que los pacientes mayores de 80 años independientes y funcionales deben recibir el esquema de tratamiento que las personas menores de 65 años.²² Asimismo, el JNC 7 estableció en su momento una meta de tratamiento de 140/90 mmHg basada en evidencia de estudios clínicos, mientras el JNC 8 recomendó una meta de 150/90 mmHg con base en opiniones de expertos.¹⁴ Consideraremos, entonces, ambas metas válidas de acuerdo con las características de nuestro paciente, las comorbilidades y respuesta al tratamiento de primera línea.

Consideraciones particulares

De los ancianos hipertensos, 90% padece hipertensión arterial esencial, mientras que 10% padece hipertensión arterial secundaria, la causa más frecuente de esta última es la hipertensión renovascular, que debe sospecharse en los pacientes que inician como hipertensos a los 65 años o más, lo hagan de manera brusca y ésta sea resistente al tratamiento farmacológico o progrese rápidamente al detrimento de la función renal.

Por tanto, en todos los pacientes en los que iniciemos estudio, debemos considerar realizar una historia clínica detallada y hacer pruebas

**Cuadro 2.** Recomendaciones terapéuticas en hipertensión complicada

Complicación	Primera opción	Segunda opción	Tercera opción
Enfermedad arterial coronaria (angina estable o infarto de miocardio previo)	Beta-bloqueador	Bloqueador de canales de calcio	IECA (si hay disfunción del ventrículo izquierdo)
Insuficiencia cardíaca	Diurético, IECA, ARA-II si no es bien tolerado	Beta-bloqueador	
Hipertrofia de ventrículo izquierdo	IECA, ARA II		
Enfermedad vascular cerebral	IECA y diurético		
Aneurisma aórtico	IECA o ARA-II más beta bloqueador		
Diabetes y nefropatía	IECA o ARA-II		

Modificado de la referencia 17.

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-II: antagonista de los receptores de angiotensina II.

complementarias, como el examen general de orina, determinación de electrolitos séricos, electrocardiograma y en pacientes seleccionados debido a la sospecha clínica, ecocardiograma y ultrasonido abdominal como pruebas mínimas.²³

CONCLUSIONES

Debido a las características propias del envejecimiento y sobre todo del envejecimiento patológico, el tratamiento de la hipertensión arterial en el anciano reviste complejidad particular; su labilidad en todos los aspectos de la vida hace necesario el abordaje de cualquier enfermedad de manera integral mediante un equipo multidisciplinario, esta situación se hace aún más delicada y palpable en los adultos mayores frágiles. El abordaje de la enfermedad debe involucrar evidentemente al paciente, pero de manera igualmente importante a la familia o cuidadores y, en la medida de lo posible, al entorno inmediato y mediato si es que queremos incidir de la mejor manera en el tratamiento de la enfermedad y en el mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes.

Contrariamente a lo que las guías de tratamiento señalan, en el caso del adulto mayor, la piedra angular del tratamiento será la individualización

y adecuación del tratamiento a las condiciones particulares de cada paciente y su medio social, incluidas las reacciones y respuestas al tratamiento inesperadas o infrecuentes. Como en todo tratamiento en el adulto mayor, la funcionalidad e independencia son fundamentales, ya sea para considerarla un factor en juego, para promoverla, recuperarla o acotarla.

La edad cronológica no debe ser un factor determinante en la elección de tratamiento o de no tratamiento en los pacientes ancianos hipertensos.²⁴

Los pacientes funcionales e independientes parecen no tener contraindicación para iniciar un esquema terapéutico como en los adultos jóvenes.

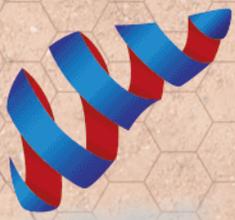
Se debe tener especial cuidado en los pacientes con comorbilidad y cuidar de manera estricta la polifarmacia con la finalidad de evitar efectos adversos e interacciones medicamentosas.

Los pacientes con demencia o deterioro cognitivo deben ser particularmente evaluados, principalmente con respecto a riesgo cardíaco, porque el tratamiento antihipertensivo ha mostrado empeorar el deterioro cognitivo.²⁴

Se debe tener particular cuidado respecto a los efectos del tratamiento con los síndromes geriátricos, como son caídas y delirio,²⁵ porque muchos fármacos pueden producir estos efectos ya sea de manera directa o indirecta y estas afecciones son específicas de este grupo etario y tienen gran efecto en la calidad de vida de los pacientes y su entorno social.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Información general sobre la hipertensión en el mundo: una enfermedad que mata en silencio, una crisis de salud pública mundial: Día Mundial de la Salud 2013. OMS Technical Documents, Ginebra, 2013;9-14.
2. Lozano R, Gómez-Dantés H, Garrido-Latorre F, Jiménez-Corona A, Campuzano-Rincón J, Franco-Marina F, et al. La carga de enfermedad, lesiones, factores de riesgo y desafíos para el sistema de salud en México. *Salud Pública Méx* 2013; 55(6):580-594.
3. Basile J, Bloch M. Overview of hypertension in adults. Up To Date, Apr, 2017.
4. Qaseem A, Wilt T, Rich R, Humphrey L, Frost J, Forciea MA. Pharmacologic treatment of hypertension in adults aged 60 years or older to higher versus lower blood pressure targets: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med* 2017;166:430-437.
5. Weber M, Schiffrin E, White W, Mann S, Lindholm L, Kerner J, et al. Clinical Practice Guidelines for the management of hypertension in the community. A statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens* 2014;32(1)3-15.
6. Feldman R, Padwal R. Application of hypertension guidelines in the elderly: Revisiting where the bridge to nowhere might actually be going. *Can J Cardiol* 2017;33(5):591-593.
7. Nilsson P. Blood pressure strategies and goals in elderly patients with hypertension. *Exp Gerontol* 2017;87(Pt B):151-152.
8. Egan B. Treatment of hypertension in the elderly patient, particularly isolated systolic hypertension. Up To Date Feb. 2017.
9. Krakoff L, Gillespie R, Ferdinand K, Fergus I, Akinboboye O, Williams K, et al. 2014 hypertension recommendations from the eight Joint National Committee panel members raise concerns for elderly black and female populations. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(4):394-402.
10. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;287:1003-10.
11. Mellen PB, Palla SL, Goff DC Jr, Bonds DE. Prevalence of nutrition and exercise counseling for patients with hypertension United States, 1999 to 2000. *J Gen Intern Med* 2004;19(9):917-24.
12. Appel LJ, Espeland MA, Easter L, Wilson AC, Folmar S, Lacy CR. Effects of reduced sodium intake on hypertension control in older individuals: results from the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). *Arch Intern Med* 2001;161(5):685-93.
13. Padiyar A. Nonpharmacologic management of hypertension in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2009;25:213-219.
14. Alhawassi TM, Krass I, Pont LG. Hypertension in older persons: A systematic review of national and international treatment guidelines. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015;17(6):486-92.
15. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
16. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eight Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311(5):507-20.
17. Turgut F, Yesil Y, Balogun R, Abdel-Rahman E. Hypertension in the elderly. Unique challenges and management. *Clin Geriatr Med* 2013;29:593-609.
18. Hernández AM. Guía de tratamiento farmacológico para el control de la hipertensión arterial. *Rev Mex Cardiol* 2009;20(2):55-104.
19. Cammarata R, Ramones I. Rol actual de los beta bloqueadores en el tratamiento de la hipertensión arterial. *Revista Latinoamericana de Hipertensión* 2007;2(5):141-146.
20. Mosello E, Pieracciolo M, Nesti N, Bulgaresi M, Lorenzi C, Caleri V, et al. Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. *JAMA Intern Med* 2015;175:578-85.
21. Benetos A, Labat C, Rossignol P, Fay R, Rollan Y, Valbusa F, et al. Treatment with multiple blood pressure medications, achieved blood pressure, and mortality in older nursing home residents. The PARTAGE study. *JAMA Intern Med* 2015;175:989-95.
22. Benetos A, Rossignol P, Cherubini A, Joly L, Grodzicki T, Rajkumar C, et al. Polypharmacy in the aging patient. Management of hypertension in octogenians. *JAMA* 2015;314:170-80.
23. Areosa A, Hernández B, De Francisco E, García J. Hipertensión arterial sistémica. En: Gutiérrez LM, García M, Arango V, Pérez U. *Geriatría para el médico familiar*. Editorial El Manual Moderno, México, DF 2012:338-47.
24. Materson B, García M, Preston R. Hypertension in the frail elderly. *J Am Soc Hypertens* 2016;10(6):536-41.
25. Lipsitz LA, Habtemariam D, Ganong M, Iloputaife I, Sorond F, Tchalla AE, et al. Reexamining the effect of antihypertensive medications on falls in old age. *Hypertension* 2015;66:183-9.



Legalon[®]

Silimarina

Protege & Mejora¹

Para pacientes
con condiciones
hepatológicas
crónicas.

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

Apoyando
La salud
del hígado



No Reg. 85592SSA IV

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



Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 dirigido a pacientes con sobrepeso y obesidad

Pharmacological treatment of diabetes mellitus type 2 directed to patients with overweight and obesity.

Raúl Mellado-Orellana,¹ Erika Salinas-Lezama,¹ Diana Sánchez-Herrera,¹ Jaime Guajardo-Lozano,¹ Enrique Juan Díaz-Greene,³ Federico Leopoldo Rodríguez-Weber²

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad multifactorial y de carácter crónico que requiere un tratamiento integral a lo largo de la vida del paciente y con necesidad de ajustes constantes de acuerdo con los requerimientos específicos de cada paciente. Se ha identificado que la disminución de peso en pacientes diabéticos puede retrasar la progresión de la enfermedad e incluso retrasar o evitar su aparición. Además de ser un factor benéfico en las metas de tratamiento de los pacientes diabéticos, la disminución del peso puede lograr cambios clínicamente significativos en las concentraciones totales de glucosa sérica, hemoglobina glucosilada (HbA1C) y en las concentraciones de triglicéridos. En la actualidad las recomendaciones basadas en evidencia están dirigidas a la intervención farmacológica, quirúrgica y cambios en el estilo de vida en el manejo de la obesidad como parte del tratamiento integral de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Los tratamientos farmacológicos tradicionales contra la diabetes mellitus tipo 2 pueden aumentar aún más el peso y esto puede disminuir los beneficios del control glucémico adecuado. Es importante identificar la injerencia de cada grupo de fármacos en el peso.

PALABRAS CLAVE: Diabetes mellitus tipo 2; pérdida de peso; hemoglobina glucosilada; obesidad.

Abstract

Diabetes mellitus type 2 (DM2) is a chronic and multifactorial disease that requires an integral treatment throughout the life of the patient and in need of constant adjustments according to specific requirements of each patient. It is well established that weight loss in diabetic patients may delay the progression of the disease or even delay its onset. In addition to being a beneficial factor in the treatment goals of diabetic patients, weight reduction can achieve clinically significant changes in serum glucose, glycated hemoglobin (HbA1c) and triglyceride levels. Evidence-based recommendations are currently aimed at pharmacological, surgical and lifestyle changes in the management of obesity as part of the comprehensive treatment of patients with diabetes mellitus type 2. Traditional pharmacological treatments for diabetes mellitus type 2 may further increase weight and this may decrease the benefits of adequate glycemic control. It's important to identify the interference of each drug group on weight.

KEYWORDS: Diabetes mellitus type 2; Weight loss; Glycated hemoglobin; Obesity.

¹ Residente de Medicina Interna y alumno de posgrado.

² Profesor adjunto del curso de Medicina Interna.

³ Profesor titular del curso de Medicina Interna.

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

Recibido: 23 de agosto 2018

Aceptado: 3 de diciembre 2018

Correspondencia

Federico L Rodríguez Weber
urgenciashap15@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Mellado-Orellana R, Salinas-Lezama E, Sánchez-Herrera D, Guajardo-Lozano J y col. Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 dirigido a pacientes con sobrepeso y obesidad. Med Int Méx. 2019 julio-agosto;35(4):525-536.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i4.2486>

ANTECEDENTES

La Organización Mundial de la Salud estima que existen aproximadamente 415 millones de pacientes con diabetes de entre 20 y 79 años de edad y se predice que para el año 2040 la población diabética de entre 20 y 79 años se incrementará a 642 millones aproximadamente.¹

Más de un tercio de la población adulta en Estados Unidos cumple criterios diagnósticos de sobrepeso u obesidad por índice de masa corporal (IMC) igual o mayor a 25 kg/m² o 30 kg/m², respectivamente, según la Organización Mundial de la Salud (OMS).^{1,2} Se estima que 90% de esta población padecerá diabetes mellitus 2.³ Además de ser un factor benéfico en las metas de tratamiento de los pacientes diabéticos, la disminución del peso puede lograr cambios clínicamente significativos en las concentraciones totales de glucosa sérica, hemoglobina glucosilada (HbA1c) y en las concentraciones de triglicéridos.⁴

Existen distintas enfermedades que se asocian con mayor incidencia en pacientes obesos, como hipertensión arterial sistémica, evento vascular cerebral, infarto agudo de miocardio, dislipidemia, diabetes mellitus 2, depresión, síndrome de apnea obstructiva del sueño, osteoartritis, entre otras.² En México se estima que más de 40% de los pacientes diabéticos no están diagnosticados y, por ende, la asociación entre diabetes mellitus 2 y obesidad está infraestimada.

El exceso de peso se relaciona con resistencia a la insulina, alteración de la homeostasia de la glucosa y otros factores de riesgo cardiovascular observados en pacientes con diabetes mellitus 2, incluyendo hipertensión y dislipidemia. La localización de la grasa en el cuerpo tiene un efecto significativo en la salud; especialmente en el área visceral, el hígado, el músculo y en las células beta pancreáticas puede empeorar la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes mellitus 2.⁵

El manejo de pacientes diabéticos con obesidad suele ser un reto para el médico y es importante la individualización del tratamiento dirigido a las comorbilidades y características de cada caso. En las guías de tratamiento de la Asociación Americana de Diabetes, la Asociación *Europea para el Estudio de la Diabetes* y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos, en sus actualizaciones más recientes, abordan el manejo de los pacientes con obesidad y diagnóstico de diabetes mellitus 2.^{6,7} Es importante reconocer que si bien existen tratamientos farmacológicos que logran adecuado control glucémico en pacientes con diabetes mellitus 2, muchas de ellas generan aumento de peso, lo que podría interferir con los beneficios metabólicos logrados con adecuadas cifras de glucosa, además de ser causa de mal apego al tratamiento por el temor a la ganancia de peso por parte de los pacientes.

Epidemiología

La diabetes mellitus 2 es una enfermedad crónica que afecta a millones de adultos en todo el mundo, lo que la convierte en un reto para los sistemas de salud.

Múltiples estudios han demostrado que el riesgo de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus 2 está estrechamente relacionado con la obesidad y el sobrepeso, además del tiempo de exposición a estos dos factores de riesgo.⁷ Alrededor de 50% de los pacientes con intolerancia a la glucosa padecerán diabetes mellitus en diez años si no se realiza ninguna intervención en el estilo de vida y aunque estos cambios no necesariamente tendrán un efecto preventivo en la aparición de diabetes en todos los individuos, pueden retrasar el inicio de la enfermedad.⁸

La obesidad es uno de los factores de riesgo más importantes de diabetes mellitus tipo 2 y se estima que entre 60 y 90% de los pacientes tienen sobrepeso u obesidad antes del diagnóstico. El



sobrepeso aumenta el riesgo de enfermedad coronaria en individuos sanos y esta asociación puede ser aún más importante en las personas con diabetes, es responsable de más de 75% de las muertes. Un estudio transversal reciente de 44,000 pacientes con diabetes mellitus 2 reportó que 80% tenía sobrepeso, de los que 37% eran obesos.⁵

De acuerdo con el Instituto Nacional de Salud Pública, se encontró que la prevalencia de diabetes en el país pasó de 9.2% en 2012 a 9.4% en 2016, esto con base en un diagnóstico previo de la enfermedad. Entre esta población, la incidencia en mujeres se reporta en 10.3% y de hombres 8.4%. Esta tendencia se observa en localidades urbanas (10.5% en mujeres y 8.2% en hombres) y en rurales (9.5% en mujeres, 8.9% en hombres). La mayor prevalencia de diabetes se observa entre los hombres de 60 a 69 años (27.7%) y las mujeres de este mismo grupo de edad (32.7%) y de 70 a 79 años (29.8%).⁹

Consideraciones clínicas

Existe evidencia suficientemente fuerte para concluir que las personas con intolerancia a la glucosa disminuyen notablemente el riesgo de padecer diabetes mellitus 2 o hipertensión arterial sistémica cuando logran cambiar su estilo de vida.^{7,10} Muchos estudios controlados con distribución al azar han demostrado los beneficios de las intervenciones en el estilo de vida, retrasando el inicio o la progresión de la intolerancia a la glucosa que puede manifestarse posteriormente como diabetes mellitus 2, al menos mientras el cambio en el estilo de vida continúe.⁸

Aunque se sabe que existe relación entre la obesidad y el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2, aún no hay muchos estudios que describan de manera precisa la asociación de la grasa visceral, que es mucho más dañina metabólicamente que la subcutánea y el riesgo de padecer intolerancia

a la glucosa entre pacientes con circunferencia abdominal aumentada.⁷

Fisiopatología

La diabetes mellitus 2 se distingue por la combinación de resistencia a la insulina, falla en las células beta en un escenario de exceso de adiposidad (típicamente obesidad de distribución abdominal) y una vida sedentaria. La denominada teoría visceral establece que el aumento de depósitos grasos viscerales lleva al aumento del flujo de ácidos grasos libres y a la inhibición de la acción de la insulina.

La gran cantidad de ácidos grasos no esterificados reduce la utilización de glucosa por el músculo esquelético, estimula la producción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad, glucosa y potencia la secreción aguda de insulina estimulada por glucosa. El efecto lipotóxico en las células beta pancreáticas por los ácidos grasos libres a largo plazo podría ser parte de la relación entre la obesidad, la resistencia a la insulina y la aparición de diabetes mellitus 2.¹¹ De esta forma, se resumen los tres mecanismos principales predisponentes de diabetes mellitus 2, que son: resistencia a la insulina, aumento de ácidos grasos libres y el desequilibrio de las citocinas proinflamatorias.

Tratamiento

Generalidades

En los pacientes con sobrepeso y obesidad, se hace hincapié en la pérdida de 5 al 10% del peso corporal, con el objetivo de mejorar las concentraciones de glucosa y, de igual forma, disminuir los factores de riesgo cardiovascular. La terapia farmacológica debe indicarse como factor agregado a la modificación del estilo de vida, por ende, es importante que en la selección del medicamento, no se prescriba uno

que tenga como efecto adverso el aumento de peso, al contrario, es imperativo apoyarse en los medicamentos que tengan como efecto el mantenimiento o la disminución de éste.²

De acuerdo con la bibliografía, la pérdida de peso es directamente proporcional al beneficio que se obtiene en las comorbilidades concomitantes a la diabetes, como la hipertensión arterial sistémica y la dislipidemia, entre otras. A mayor pérdida de peso se consigue mejor control de glucosa, reducción de cifras tensionales, disminución en la producción de lípidos (triglicéridos, colesterol LDL y HDL) y, en consecuencia, menor necesidad de medicamentos para tratar esas comorbilidades.

Los dos factores que han demostrado ser preventivos y que más influyen en el padecimiento de la diabetes son la actividad física y la pérdida de peso en personas con sobrepeso y obesidad.¹² Entre las metas que se han establecido se habla de alcanzar y mantener una pérdida de 7% del peso corporal y 150 minutos de ejercicio aeróbico a la semana.¹² Para los pacientes que no responden a la intervención en el estilo de vida, el tratamiento farmacológico puede ser una opción porque se ha demostrado que previene la progresión de la diabetes mellitus 2.¹²

Diversos estudios han demostrado que en los pacientes obesos en los que se interviene con restricciones más estrictas en la dieta se puede alcanzar una reducción de la HbA1c de incluso 6.5% y la glucosa en ayuno a 126 mg/dL, incluso en ausencia de tratamiento farmacológico o algún otro procedimiento terapéutico.³ Se sugiere una pérdida sostenida de peso de 7% como la cifra óptima para lograr beneficios.¹³

Las mejorías inducidas por la pérdida de peso en las concentraciones de glucosa son más factibles cuando se cursa aún en la parte temprana de la historia natural de la enfermedad, esto es, cuan-

do la resistencia a la insulina asociada con la obesidad ha causado disfunción reversible de las células beta, pero la capacidad de secreción de insulina se mantiene relativamente conservada.³

Es imprescindible la selección de terapia farmacológica en beneficio máximo del paciente. Por ejemplo, el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) de 10 años, estudio ampliamente conocido que analiza el efecto de las terapias establecidas contra la diabetes, reportó mejoría en el control de las cifras de glucemia, pero éstas se asociaron con ganancia de peso promedio de 5 kg en los grupos que recibieron intervenciones intensivas (principalmente con insulina). Se registró ganancia de peso promedio de 6.5 kg que se produjo de manera predominante en el grupo tratado con insulina como monoterapia.¹²

En los últimos años, se han desarrollado fármacos con nuevos mecanismos de acción, algunos de los cuales no causan incremento de peso como efecto secundario.^{13,14}

Tratamiento farmacológico

Los efectos adversos del tratamiento intensivo de la diabetes, particularmente los regímenes que incluyen insulina y algunos de los agentes hipoglucemiantes, incrementan el riesgo de hipoglucemia, así como ganancia de peso no intencionada.

Algunos de los medicamentos asociados con pérdida de peso son las biguanidas, de las que el principal exponente es la metformina o, bien, inhibidores de alfa glucosidasa, inhibidores del cotransportador 2 sodio-glucosa, agonista del péptido parecido a glucagón tipo 1 y miméticos de amilina. Los inhibidores de DPP4 se reportan como medicamentos sin efecto en el peso corporal. Los anteriores se abordarán más adelante. Asimismo, los medicamentos que se



han relacionado con aumento de peso son los secretagogos, tiazolidinedionas y la insulina.¹⁵

La causa de esta ganancia de peso parece ser multifactorial. Aun cuando se sabe que la reducción en la glucosuria indudablemente contribuye a la ganancia de peso durante la intensificación de la terapia antidiabética, especialmente en pacientes con HbA1c basal elevada, se han propuesto otros mecanismos de la ganancia de peso en estos pacientes. Éstos incluyen:

- Reducción en el reciclaje de sustratos y disminución del gasto energético.
- Efectos anabólicos en las células grasas que ocasionan inhibición de la lipólisis, estimulación de la síntesis de triglicéridos y diferenciación de los adipocitos.
- Aumento en la sensación de hambre en respuesta a la neuroglucopenia durante episodios de hipoglucemia (insulina y tiazolidinedionas).
- Concentraciones disminuidas de leptina (insulina y sulfonilureas).
- Retención de sodio (insulina y tiazolidinedionas).^{16,17}

En la medida de lo posible, debe intentarse minimizar el consumo de medicamentos prescritos para tratar las comorbilidades que puedan ocasionar aumento de peso, como antipsicóticos atípicos, antidepresivos, glucocorticoides y anti-conceptivos orales, entre otros.¹⁸

Los medicamentos para bajar de peso pueden ser benéficos junto con dieta, ejercicio y apoyo psicológico en pacientes con diabetes mellitus 2 e IMC a partir de 27 kg/m².

Sulfonilureas y secretagogos de insulina

Las sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida, glipizida, gliburida y glimepirida) se descubrie-

ron en el decenio de 1940 y se prescribieron en aquel entonces como el tratamiento de primera línea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Las sulfonilureas ejercen su efecto hipoglucémico en la unión de los receptores de sulfonilurea en las células beta pancreáticas, por ende, estimulan la secreción de insulina. Esta estimulación sobre la secreción de insulina es independiente de las concentraciones de glucosa y es sostenida por un periodo prolongado (típicamente un par de horas), característica que contribuye al incremento en el riesgo de hipoglucemia con estos agentes.¹⁹

Los ensayos clínicos que se han realizado en las décadas previas han demostrado que el tratamiento con sulfonilureas se ha acompañado de incremento significativo del peso. Esto se relaciona con su efecto insulínico, atribuible a mecanismos similares a la administración de insulinas y análogos (reducción de la glucosuria, aumento de la ingesta para prevenir hipoglucemias y efecto anabólico en el tejido adiposo).

Las meglitinidas, como repaglinida y nateglinida, son otra clase de secretagogos de insulina. Estos agentes producen estimulación más rápida y corta de la secreción endógena de insulina que la que producen las sulfonilureas, por lo que pueden tomarse antes de las comidas para ayudar a restablecer la respuesta secretora de la insulina prandial, que suele ser limitada en la diabetes mellitus 2. Sin embargo, al igual que con las sulfonilureas, las meglitinidas también se han asociado con aumento de peso.¹⁸

Se ha reportado que el aumento de peso puede ser menor si se administra de forma concomitante con otros agentes, principalmente la metformina.²⁰

Inhibidores de alfa glucosidasa

En este grupo se encuentran acarbosa, miglitol y voglibosa. Estos agentes retrasan la conversión

de los disacáridos y oligosacáridos en monosacáridos inhibiendo enzimas en el intestino delgado. Esto reduce la cantidad de glucosa que entra en la circulación después de las comidas y, por tanto, disminuye la glucosa posprandial (PPG). Sin embargo, se han reportado algunos efectos adversos gastrointestinales, que podrían ser consecuencia de disacáridos y oligosacáridos en el intestino delgado incompletamente digeridos, que resulta en la fermentación bacteriana en el colon.

El efecto de los inhibidores de la alfa glucosidasa sobre la HbA1c no es tan significativo en comparación con otros fármacos; sin embargo, una ventaja es que no parecen afectar el peso corporal; de hecho, algunos estudios informan una pérdida significativa de peso en pacientes que reciben este tipo de fármacos.

Se han sugerido varios mecanismos para explicar el efecto de los inhibidores de alfa glucosidasa en peso corporal. Se pensó que los efectos adversos gastrointestinales pueden hacer que los pacientes cambien los hábitos alimenticios, pero esta idea no ha sido del todo validada como factor real. Otra sugerencia ha sido que estos agentes pueden modular la liberación de algunos péptidos intestinales (por ejemplo, GLP-1) que juegan un papel importante en las señales de saciedad posprandial.²⁰

Tiazolidinedionas

Las tiazolidinedionas (TZD), como rosiglitazona y pioglitazona, aumentan la captación de glucosa en los tejidos periféricos. Esto, a su vez, tiene efectos benéficos en el tejido adiposo y redistribuye la grasa corporal de sitios viscerales a subcutáneos. El efecto sensibilizador de insulina de las TZD está mediado por la activación del receptor activado por proliferador de peroxisoma gama, un receptor nuclear presente en altas concentraciones en adipocitos. Los pacientes

suelen aumentar de peso cuando se tratan con TZD, con aumento de la masa grasa proporcional a la mejoría del control glucémico.

Aunque la adiposidad corporal contribuye a un estado resistente a la insulina, las TZD reducen la resistencia a la insulina a pesar del aumento de peso que producen. Hay varias explicaciones para esta aparente contradicción. La redistribución de la grasa del depósito visceral a los sitios subcutáneos abdominales aumenta la sensibilidad a la insulina y al reducir la grasa en el hígado y en los músculos, la señalización de insulina en estos órganos podría mejorar a pesar del aumento de peso, porque la grasa se “transfiere” a sitios donde “no afecta” la acción de la insulina. Aunado a esto, la acción de la insulina se ve reforzada por el aumento del número de pequeños adipocitos que resulta del tratamiento con TZD, porque son más sensibles a la insulina que los grandes adipocitos.²⁰

También se ha observado que la pioglitazona aumenta el agua corporal total y que esto representa aproximadamente 75% del aumento de peso total que se genera por la ingesta de estos fármacos. Una observación publicada recientemente sugiere que la retención de agua y el aumento de peso asociados con la rosiglitazona pueden prevenirse con fenofibrato.²⁰

Inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4)

Los inhibidores de la DPP-4 previenen la degradación del GLP-1 endógeno en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, aumentan la secreción de insulina, inhiben la secreción de glucagón y mejoran la función de las células beta.²¹ La respuesta de incretina está alterada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, por lo que la inhibición de DPP-4 se dirige a restablecer el efecto de incretina al aumentar las concentraciones de GLP-1 biológicamente activo. Además, la inhibición de DPP-4 sólo afecta la secreción de



insulina dependiente de la glucosa y la liberación de glucagón, por tanto los inhibidores de la DPP-4 causan efectos insulino-trópicos menores en relación con las sulfonilureas y escasa o ninguna hipoglucemia, de esta forma, no se requiere aumentar la ingesta energética para compensar la hipoglucemia.²¹

Se demostró que la vildagliptina reduce de manera significativa las concentraciones de HbA1c en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no tratados previamente con antidiabéticos orales o insulina. Sin embargo, los cambios de peso fueron mínimos y no significativos, por lo que se considera un fármaco recomendado, aunque no de primera línea en pacientes obesos.²⁰

Agonistas de GLP-1 (glucagon-like peptide-1) y análogos de la amilina

La incretina GLP-1 es un péptido de 31 aminoácidos que se secreta de células L en el sistema gastrointestinal en respuesta a la ingesta de alimentos y se une a los receptores GLP-1 en las células beta pancreáticas. La secreción de GLP-1 podría verse afectada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, lo que resulta en reducción de GLP-1 durante la respuesta inducida por la ingesta de alimentos. En contraste con otros fármacos, como las sulfonilureas, los agonistas de GLP-1 disminuyen la glucosa estimulando la secreción de insulina en relación con las concentraciones de glucosa que se detectan en plasma, por tanto, tienen riesgo muy bajo de hipoglucemia. Los GLP-1 también suprimen la secreción inapropiadamente alta de glucagón, lo que conduce a la inhibición de la producción de glucosa hepática y, además, aumenta la sensación de saciedad al frenar el vaciamiento gástrico y la inhibición de la secreción de ácido gástrico.²⁰

GLP1 es una hormona producida principalmente por los enterocitos del íleo y el colon en respuesta al estímulo dietético y cuyo efecto es estimular

la secreción de insulina, disminuir la secreción de glucagón, reducir la gluconeogénesis y mejorar la sensibilidad a la glucosa.¹⁸

Uno de los efectos relacionados con la pérdida de peso de los GLP1 es la disminución del vaciamiento gástrico, lo que se asocia con saciedad. Otro efecto es que el GLP1 cruza la barrera hemato-encefálica y dentro del hipotálamo regula el apetito, además de favorecer la oxidación de grasa sobre la oxidación de carbohidratos.¹⁸

Entre los análogos de GLP1 el medicamento que se asocia con pérdida de peso de 5 a 7 kg es liraglutide (Saxenda 3 mg). Este efecto en el peso de los agonistas de GLP1 en pacientes diabéticos ha llevado a su prescripción como tratamiento de pérdida de peso incluso en pacientes no diabéticos.²¹

Además de la pérdida de peso, los agonistas de GLP1 se han asociado con disminución de la tensión arterial media y concentraciones de colesterol. Entre los efectos adversos más reportados son la hipoglucemia y síntomas gastrointestinales (náusea, diarrea, vómito), que están relacionados con mayor dosis de fármaco.²¹

Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2)

Con respecto a los inhibidores del transportador 2 sodio-glucosa, el riñón juega un papel importante en la homeostasia de glucosa sérica por medio de la absorción tubular de glucosa. En condiciones normales se filtran 180 gramos de glucosa por día, que es prácticamente absorbida de regreso a la circulación sanguínea por el cotransportador 2 sodio-glucosa, que se encuentra en la superficie de las células epiteliales de los túbulos proximales.²²

En pacientes sanos la inhibición de este cotransportador es aproximadamente de 30-50%,

por lo que la excreción urinaria resulta de 50-90 g de los 180 g filtrados diariamente, lo que condiciona bajo riesgo de producir hipoglucemia.²¹ Esta pérdida de glucosa urinaria secundaria a la inhibición de la absorción renal se iguala aproximadamente a 200-300 calorías al día, lo que resulta en pérdida de peso aproximada de 1-2.9 kg en algunos estudios con duración de 4 a 26 semanas y de incluso 4.7 kg en estudios con duración de 90 semanas.²²

La administración de los inhibidores del cotransportador SGLT2 se ha asociado también con mejor manejo del peso corporal en pacientes con insulina, que se asocia con aumento de peso, con reducción de 0.8 a 2.6 kg en estudios con duración de 4 a 24 semanas.²³

Además de la pérdida de peso, se cree que esta clase de medicamentos contribuye a la reducción en la presión sistólica por su efecto relacionado con diuresis osmótica.²⁴

La diabetes mellitus tipo 2 es la causa más importante de enfermedad renal crónica, juntas son el factor de riesgo cardiovascular más importante de mortalidad en los pacientes. La disminución de la glucosa y la pérdida de peso inducida por los SGLT2 ejercen un efecto nefroprotector, disminuyendo las complicaciones cardiovasculares.²⁴

Insulina

La terapia con insulina es el tratamiento más eficaz contra la diabetes mellitus tipo 2 cuando otros agentes, como los antidiabéticos orales, comienzan a fallar. Sin embargo, la mejoría del control glucémico con insulina siempre se ha asociado con aumento en el peso corporal, que puede ser sustancial y mayor que el encontrado en pacientes que reciben tratamiento con antidiabéticos orales.

A pesar de que los factores que determinan la ganancia de peso con la terapia insulínica no están bien definidos, se ha observado que el tiempo de aplicación de insulina, el cotratamiento con antihiperoglucémicos orales y el riesgo de hipoglucemia juegan un papel importante. Un estudio realizado por Makimattila y su grupo demostró que entre cinco diferentes regímenes insulínicos, los tratados con una sola dosis de insulina NPH con un antihiperoglucémico oral tuvieron menor aumento de peso a los tres meses, en comparación con regímenes con mayor aplicación de insulinas de corta duración a lo largo del día.²⁵ Una de las posibles explicaciones del aumento de peso en los diferentes regímenes se relaciona con riesgo de hipoglucemia. Los episodios de neuroglucopenia repetida durante el día se han correlacionado con ingesta mayor de carbohidratos, en conjunción con la disminución del gasto energético que acompaña el mejor control glucémico. Se ha observado que el peso ganado por los pacientes en tratamiento con insulina es directamente proporcional a la dosis de insulina (a mayor dosis mayor aumento de peso).

Otros pacientes, en cambio, encuentran cierta sensación de libertad al iniciar con insulina una vez que saben cómo cubrir la comida con unidades extras de insulina.²⁴ En diversos estudios en los que se inicia tratamiento con insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se observa aumento de peso de 2-3 kg en promedio durante periodos de estudio que van de 4 a 12 meses. Sin embargo, el aumento de peso suele ser menor cuando se añaden antidiabéticos orales al tratamiento con insulina.¹²

Varios mecanismos pueden desempeñar un papel en el aumento de peso en pacientes tratados con insulina. Uno de ellos se relaciona con la conservación de calorías, esto pasa porque cuando se corrige la glucosuria mediante la mejoría del control glucémico, la pérdida de energía



en la orina se reduce y el peso de los pacientes aumenta si no reducen su consumo de energía. Otro mecanismo (sin jerarquía implícita) es el efecto anabólico de la insulina en el músculo y la grasa.

Los factores que afectan la magnitud de la ganancia de peso aún no se entienden completamente, pero se ha sugerido que el momento de la aplicación de insulina y su administración en combinación con antidiabéticos orales puede desempeñar un papel. Por ejemplo, a niveles similares de control glucémico, el aumento de peso suele ser mayor con la insulina regular varias veces al día que con una sola inyección de insulina NPH por las noches.¹²

Asimismo, debe tenerse cuidado con los efectos adversos de la insulina en relación con la ganancia de peso. Tratar a los pacientes con insulina disminuye la excreción urinaria de glucosa que ocurre en los pacientes mal controlados porque sobrepasan el umbral renal de reabsorción, esto se traduce en cierta ganancia de calorías que de otro modo se perderían por la orina en pacientes con glucosuria por mal control glucémico. La ganancia de calorías, a su vez, puede ser un mecanismo para el aumento de peso en los pacientes con este tratamiento. Retrasar el tratamiento con insulina en pacientes mal controlados conlleva una pérdida más grande de peso. Esto, a su vez, puede confundirse al iniciar el tratamiento con insulina en una falsa ganancia de peso adicional, porque los pacientes regresan a su peso habitual.²⁶

Existe también otro mecanismo relacionado con el aumento de peso y la administración de insulina que se explica por el aumento de energía hepática de hasta 30% para la producción de glucosa en pacientes diabéticos. Cuando este mecanismo fisiológico regresa a la normalidad con la supresión de gluconeogénesis hepática en pacientes tratados con insulina el gasto calórico

en reposo disminuye, con el consiguiente aumento de peso. Aunque a largo plazo el aumento de peso está relacionado directamente con un estilo de vida sedentario.²⁵

Análogos de insulina

En comparación con la insulina humana, los análogos de insulina tienen absorción retardada y prolongada (insulina detemir e insulina glargina), lo que da lugar a un perfil de insulina basal más fisiológico o, bien, a un comienzo más rápido y rápida absorción (insulina aspart, insulina lispro e insulina glulisina).¹²

Estos análogos pueden combinarse en regímenes que producen un perfil de insulina que se aproxima al observado en la fisiología normal, es decir, un nivel basal, plano y relativamente constante de secreción, junto con picos de liberación rápida de insulina y relativamente cortos en respuesta a las comidas.

A pesar de sus ventajas farmacocinéticas, la mayor parte de los análogos de insulina parecen causar un aumento similar en el peso corporal que las insulinas humanas. Sin embargo, una excepción es el análogo de insulina de acción prolongada detemir, que en ensayos clínicos se ha demostrado consistentemente que causa menos aumento de peso en los pacientes que los generados por la insulina NPH.

En los estudios de pacientes con diabetes mellitus tipo 1, la insulina detemir se ha reportado generalmente como peso neutro, mientras que los grupos de comparación de pacientes que reciben insulina NPH han ganado incluso 1.5 kg de peso durante estudios de periodos de hasta 12 meses.

En la diabetes mellitus tipo 1, por tanto, la insulina detemir parece proporcionar mayor equilibrio entre el control glucémico y el aumento de peso

que el que puede lograrse con la terapia con insulina.

En comparación con la insulina humana administrada por vía subcutánea, la insulina detemir tiene un efecto relativamente mayor en la producción endógena de glucosa que en la captación periférica de glucosa, reduciendo potencialmente la lipogénesis periférica. Otra posible explicación de su efecto en el peso es que la insulina detemir tiene mayor acceso a los receptores del sistema nervioso central en comparación con la insulina humana, posiblemente como resultado de su cadena lateral lipófila o la disminución relativa de la concentración de albúmina en el líquido cefalorraquídeo. El aumento del efecto del SNC podría ayudar a normalizar la señalización de saciedad alterada.¹²

Se han planteado esquemas y vías de administración que pudiesen simular la función fisiológica de las células beta pancreáticas, como las bombas de infusión continua o las insulinas basales con bolos posprandiales. Otros métodos de administración, como las bombas intraperitoneales que depositan directamente la insulina en el sistema porta hepático, a diferencia de la circulación periférica, evitan episodios de hiperinsulinemia, pero se necesitan más estudios para establecer los beneficios en el peso de esa vía de administración.

Mientras más fisiológica sea la administración de terapia con insulina, así como su replicación con la función de las células beta pancreáticas, menos pronunciados serán los riesgos de hipoglucemias y de ganancia de peso.

Cirugía

La cirugía bariátrica se recomienda en pacientes diabéticos con IMC de 40 o más, independientemente de la concentración de glucosa o, bien, en pacientes con IMC de 35-39.9 que tengan

dificultad para lograr el control glucémico adecuado a pesar del esquema farmacológico y modificaciones en el estilo de vida y, por último, en pacientes con IMC de 30-35 con difícil control glucémico a pesar del esquema con insulina.

Los pacientes que se consideran aptos para la cirugía metabólica deben recibir una evaluación integral de salud mental. La cirugía debe posponerse en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o sustancias, depresión significativa, ideación suicida u otras condiciones de salud mental hasta que se haya abordado y controlado la situación.

Varias operaciones gastrointestinales promueven el alivio importante y duradero de la diabetes tipo 2. Debido a la magnitud y rapidez del efecto de la cirugía gastrointestinal en la hiperglucemia, los cambios anatómicos que se hacen en el procedimiento afectan directamente a la homeostasia de la glucosa, por lo que las intervenciones quirúrgicas gastrointestinales se han sugerido como tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Por este motivo, se les ha catalogado como cirugía metabólica.

Numerosos ensayos clínicos controlados han demostrado que la cirugía metabólica logra un control glucémico superior y reducción de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes obesos con diabetes tipo 2 en comparación con diversas intervenciones de estilo de vida y médicas.¹⁹

CONCLUSIÓN

Los factores en los que se interviene para la pérdida de peso son principalmente: estilo de vida, tratamiento farmacológico y cirugía.²¹ Para la mayoría de los pacientes diabéticos con obesidad, la pérdida de 5% o más del peso corporal es necesaria para producir efectos benéficos en el control de la glucemia, lípidos y presión arterial.¹⁵



Cuando se trata de elegir tratamiento farmacológico en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2, deben considerarse los efectos secundarios y adversos de los medicamentos en el peso del paciente, así como también cuidar la elección farmacológica para el tratamiento de otras comorbilidades que puedan aumentar la ganancia de peso.¹⁷ La opción farmacológica para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 es efectiva cuando se personaliza de acuerdo con las necesidades de cada paciente y se maneja en conjunto con medidas generales de dieta y ejercicio. Otra de las recomendaciones es suspender cualquier tratamiento farmacológico que en tres meses no haya disminuido por lo menos 5% el peso corporal.²¹

Algunos de los tratamientos establecidos contra la diabetes mellitus tipo 2 se han asociado con aumento de peso (principalmente con insulina). Sin embargo, los resultados de algunos estudios sugieren que es posible limitar el aumento de peso con una combinación de agentes orales, algunos de los cuales generan reducción de peso, por ejemplo, la metformina y los inhibidores de alfa glucosidasa, o haciendo intervenciones simultáneas con dieta y ejercicio.¹²

Entre las opciones farmacológicas disponibles para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 que se prefieren en pacientes obesos están la metformina, los inhibidores de alfa-glucosidasa, inhibidores del cotransportador 2 sodio-glucosa, agonistas del péptido parecido al glucagón 1 y los miméticos de amilina. Estos medicamentos deben considerarse cuando sea posible como tratamientos de primera opción por su asociación con la pérdida de peso.²¹

Los secretagogos, tiazolidinedionas y la insulina se han relacionado con ganancia de peso, así como también algunos otros medicamentos para tratar las comorbilidades del paciente (antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos

de la recaptura de serotonina, glucocorticoides, algunos anticonceptivos, gabapentina, antihistamínicos y algunos anticolinérgicos).²¹

Los médicos que tratan pacientes diabéticos deben tener claro los efectos de cada uno de los medicamentos y dentro del tema que abordamos es importante hacer el seguimiento de los pacientes identificando las causas y efectos esperados de acuerdo con los medicamentos prescritos.

REFERENCIAS

1. Diabetes Care 2017;Volume 40 Issue Supplement 1:Section 57.
2. Diabetes Care 2017; Volume 40, Issue: Supplement 1:Sections 48-56.
3. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults 1999-2010. *JAMA* 2012;307:491-497.
4. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet: National Estimates and General Information on Diabetes and Prediabetes in the United States, 2011. Atlanta, GA: Center for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services; 2011. <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/factsheet11.htm>.
5. Hermansen KS, Mortensen L. Bodyweight changes associated with antihyperglycaemic agents in type 2 diabetes mellitus. *Drug Safety* 2007;30(12):1127-1142.
6. Ogurtsova K, Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2017;03:24.
7. Cornell S, D'Souza. Pharmacotherapy considerations in diabetes and obesity: Setting patients up for success. *PM* 2016;126(2):1-17.
8. Inzucchi SE, Nauck M, Bergenstal RM, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-1379.
9. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) de Medio Camino 2016 Informe Final de Resultados. 2016;31-10.
10. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE Comprehensive diabetes management. *Endocr Prac* 2013;19(2):327-336.
11. Saaristo TE, Barengo NC, Korpi-Hyövälti E, Oksa H, Puolijoki H, Saltevo JT, et al. High prevalence of obesity, central

- obesity and abnormal glucose tolerance in the middle-aged Finnish population, *BMC Public Health* 2008 Dec 29;8:423.
12. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes. *Lancet* 2006 Nov 11;368(9548):1673-9.
 13. Alegría-Ezquerria E, Castellano-Vázquez JM, Alegría-Barrero A. Obesidad, Síndrome metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica. *Rev Esp Cardiol* 2008;61(7):752-64.
 14. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. Prevention Study ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013 Oct;34(39):3035-87.
 15. *Diabetes Care* 2017; Volume 40 Issue Supplement 1 :S34-S36.
 16. Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, et al. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT: Diabetes Control and Complications Trial. *JAMA* 1998;280(2):140-6.
 17. Purnell J, Weyer C, Weight effect of current and experimental drugs for diabetes mellitus from promotion to alleviation of obesity. *Treat Endocrinol* 2003;2(1):33-47.
 18. *Diabetes Care* 2017; Volume 40 Supplement 1:Section 58.
 19. *Diabetes Care* 2017; Volume 40 Supplement 1: Section 59.
 20. Parvez H, Bisher K, Meguid E. Obesity and diabetes in the developing world. A growing challenge. *N Engl J Med* 2007;356:213-215.
 21. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2017. *Diabetes Care*. 2017; Volume 40.
 22. Saacs, D, et al. Role of glucagon-like peptide 1 receptor agonists in management of obesity. college of pharmacy - University of Minnesota. *Am J Health Syst Pharm* 2016 Oct 1;73(19):1493-507.
 23. Barnett A. Impact of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on weight in patients with type 2 diabetes mellitus. 2013;125(5). doi:10.3810/pgm.2013.09.2698.
 24. Vallan V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Ann Rev Med Annu Rev Med* 2015;66:255-70.
 25. Makimattila S, Nikkila K, Yki-Jarvinen H. Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999 Apr;42(4):406-12.
 26. Daly A. Use of insulin and weight gain: Optimizing diabetes nutrition therapy. *J Am Dietetic Assoc* 2007;107(8):1386-1393.

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

Información para Prescribir Reducida. Neuroflax® Cobamamida/Tiocolchicósido. Solución.
Forma farmacéutica y formulación: Solución. El frasco ampola con liofilizado contiene: Cobamamida 20 mg. Excipiente c.p.b. La ampolla con diluyente contiene: Tiocolchicósido 4 mg. Vehículo c.p.b. 4 mL. **Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de algias y contracturas de origen reumático, traumatológico y neurológico: neuralgias, lumbalgias, dorsalgias, lumbociática, lumbostros, algias cervicales y cervicobraquiales, síndromes radicales, curalgias, migrajas, algias posttraumáticas, 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 deberá 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 anérfoma; • 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 metabolismo 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 metabolismo. **Dosis y vía de administración:** Instrucciones de aplicación. Con jeringa y aguja esterilizadas, nuevas, introduzca el contenido de la ampolla en el frasco ampola y agítelo. Hecha la mezcla, la actividad terapéutica se mantiene intacta durante 3 días si se conserva en lugar fresco, con o sin caja. **Tratamiento de ataque:** un frasco ampola cada 12 horas, durante 3 días, por vía intramuscular profunda. **Tratamiento de sostén:** un frasco ampola cada 24 horas, por vía intramuscular profunda, hasta la desaparición de la sintomatología. En cistias y alteraciones de los nervios sensitivos periféricos, se suprime el dolor en aproximadamente 48 horas; en algias crónicas con contracturas muy severas se requiere de 10 a 15 días de tratamiento. Una vez resuelto el cuadro agudo, se aconseja un tratamiento de sostén a razón de 2 mL cada 48 horas, por el tiempo en que persista la sintomatología, hasta por un periodo de 15 días. En cuadros crónicos, la dosis inicial puede reducirse aumentando el intervalo entre inyecciones (hasta 1 a 2 inyecciones por semana o por mes), por varias semanas o meses, según criterio médico. No se recomienda la administración de Neuroflax® en menores de 15 años. **Manifestaciones y manejo de la sobredosisificación o ingesta accidental:** No se han reportado síntomas específicos de sobredosisificación en pacientes tratados con tiocolchicósido. En caso de haber sobredosisificación, se recomienda supervisión médica y medidas sintomáticas. **Presentaciones:** Caja con 1 frasco ampola con liofilizado y 1 ampolla con diluyente. Caja con 3 frascos ampola con liofilizado y 3 ampollas con diluyente. **Legendas de protección:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. No se use en el embarazo, lactancia ni en menores de 15 años. No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. No se administre si el cierre ha sido violado. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx. **Nombre y domicilio del laboratorio:** Hecho en México por: Sanofi-Aventis de México, S.A. de C.V. Acueducto del Alto Lerma No. 2, Zona Industrial Ocoyoacac, C.P. 52740, Ocoyoacac, México. Para: Dinafarma S.A. de C.V. Circuito Nemesio Díez 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. 121M79SSA IV

Referencias:
1. Umaikar AR, Baraskar SR, Yewale PN. Thiocolchicoside as a muscle relaxant: A review. Int J Pharm Bio Sci. 2011;1(3):364-371. 2. Tuzun F, Uhanan H, Oner N, et al. Multicenter, randomized, double-blind, 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 (121M79, SSA IV); 2013 4. Lahoti G. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of acefenac + paracetamol + thiocolchicoside (acenac-MR) in the treatment of acute low back pain. J Indian Med Assoc. Jan 2012;110(1):56-58. 5. Ketend A, Ozcan E, 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®

Neuroflax®

Cobamamida / Tiocolchicósido

Relajación y Analgesia en movimiento

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

con **Doble acción**

Miorrelajante³
(Tiocolchicósido)



Antineurítica³
(Cobamamida)

En **contracturas musculares agudas o crónicas¹**

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

Neuroflax®

Cobamamida / Tiocolchicósido

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

Ofrece:

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



Núm. de entrada: 143300202C2148



Trombosis venosa cerebral: lo que hay que saber

Venous cerebral thrombosis: What you need to know.

Daniel Rebolledo-García,¹ Rogelio Domínguez-Moreno,² Perfecto Oscar González-Vargas³

Resumen

La trombosis venosa cerebral representa 0.5% del evento vascular cerebral en el mundo. Sin embargo, la expresión fenotípica de la enfermedad en los países en desarrollo como México muchas veces es subestimada por múltiples factores, entre ellos la falta de sospecha de la enfermedad, la carencia de estudios diagnósticos y el patrón subclínico de la enfermedad. Desde hace más de 30 años se ha considerado a la población mexicana con un factor de riesgo de la aparición de fenómenos protrombóticos en sitios tradicionales; sin embargo, en la última década la prevalencia de trombosis venosa en sitios atípicos, como el sistema venoso cerebral, se ha incrementado. Por lo anterior, es importante para el médico no neurólogo el conocimiento de esta enfermedad, aparentemente no común, en nuestra población.

PALABRAS CLAVE: Trombosis venosa cerebral; evento vascular cerebral; trombosis venosa.

Abstract

Cerebral venous thrombosis represents 0.5% of all strokes in the world. However, the phenotypic expression of the disease in developing countries such as Mexico is often underestimated by multiple factors, including low suspicion of the disease, lack of diagnostic studies and subclinical pattern of the disease. Since more than 30 years, Mexican population has been considered with a risk factor for the development of prothrombotic phenomena in traditional sites; however, in the last decade prevalence of venous thrombosis in atypical sites, such as the cerebral venous system, has increased dramatically, thus, it is mandatory for the non-neurologist physician to know about the disease, apparently uncommon in our population.

KEYWORDS: Cerebral venous thrombosis; Strokes; venous thrombosis.

¹ Servicio de Medicina Interna, Hospital General Dr. Nicolás San Juan, Toluca de Lerdo, Estado de México.

² Servicio de Neurología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

³ Servicio de Neuroperinatología, Hospital Materno Infantil Mónica Pretelini Sáenz, Toluca de Lerdo, Estado de México.

Recibido: 1 de septiembre 2019

Aceptado: 3 de diciembre 2019

Correspondencia

Daniel Rebolledo García
neurosrc1967@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Rebolledo-García D, Domínguez-Moreno R, González-Vargas PO. Trombosis venosa cerebral: lo que hay que saber. Med Int Méx. 2019 julio-agosto;35(4):537-552.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i4.2503>

ANTECEDENTES

El dato histórico más temprano de la trombosis venosa cerebral ocurrió en 1825, cuando Ribes¹ describió el primer caso de esta enfermedad que fue confirmado por autopsia en una paciente de 45 años de edad cuya clínica consistió en cefalea intensa, crisis tónico-clónicas generalizadas y delirio, y cuya trombosis afectó el seno sagital superior y los senos laterales. Posteriormente, en 1828, John Abercrombie² reportó la primera trombosis posparto en una mujer de 24 años, que tuvo cefalea intensa y crisis convulsivas dos semanas después de un parto vaginal sin complicaciones. La paciente falleció de un estado epiléptico y la autopsia reveló trombosis total del seno sagital superior y de las venas anastomóticas corticales; posteriormente, el reporte de casos se hizo de manera esporádica y en forma aislada; en 1968 se publicó la primera serie de casos descrita por Krayenbuhl y colaboradores.³ De manera retrospectiva, describieron 92 casos confirmados con autopsia, angiografía o cirugía; 40% se atribuyeron a infección, 55% de causa no infecciosa, de los que 17 casos fueron en el contexto de embarazo, aborto o puerperio. En 60 de 92 pacientes, se encontró clínicamente cefalea, en 56 hubo un déficit motor, en 34 crisis convulsivas generalizadas y 35 pacientes fallecieron. El estudio de "oro" para Krayenbuhl se basó en la angiografía, la imagen *in vivo* por cirugía y en los casos letales la biopsia, técnicas que continuaron hasta la mitad del siglo XX, con el advenimiento en el decenio de 1980 de la tomografía computada, la resonancia magnética y la venografía.

La trombosis venosa cerebral es una forma poco frecuente de evento vascular cerebral que afecta el drenaje venoso del cerebro sustentada en condiciones enunciadas en el dogma de la tríada de Virchow; lo que sugiere que su origen puede ser multifactorial y *per se* un proceso dinámico. La forma más común de manifestación es mediante

edema cerebral focal, infartos venosos, crisis convulsivas sintomáticas y datos de síndrome de hipertensión intracraneal. Las múltiples causas de los datos sindrómicos previos hacen difícil el abordaje y la investigación clínica; sin embargo, las características individuales del enfermo junto con las técnicas de elección de imagen pueden apuntar hacia el diagnóstico.

Epidemiología

Hasta finales de 1950 la trombosis venosa cerebral se había considerado causa rara de evento vascular cerebral, con reportes en las series mundiales de 0.5% de total de evento vascular cerebral, con incidencia de 0.2-0.5 por cada 100,000 personas-año.⁴ Sin embargo, estudios recientes demuestran incremento hasta 1.32-1.57 por cada 100,000 personas-año, siendo hasta 1.5-2% del evento vascular cerebral reportado en todo el mundo.⁵ Los adultos jóvenes tienen 10 veces más riesgo de padecer trombosis venosa cerebral que la población pediátrica, con excepción de la población neonatal de riesgo, que representa 43% en las series de trombosis venosa cerebral. En un estudio epidemiológico retrospectivo⁶ reciente, efectuado de 2006 a 2013 en una unidad de tratamiento agudo de evento vascular cerebral en Estados Unidos, se describieron 152 pacientes, con edad promedio de 42 años, en su mayoría mujeres, cuya frecuencia se incrementa 3.7-5.3 veces más que en el sexo masculino. La serie más grande realizada de la descripción de las características epidemiológicas de la trombosis venosa cerebral ha sido un estudio multicéntrico multinacional de 624 pacientes (*International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis*, ISCVT por sus siglas en inglés) descrita por Ferro y colaboradores⁴ en 2004. En este estudio, la media de edad fue de 37 años, 62% mujeres, con edema cerebral como el hallazgo imagenológico más frecuente; entre las conclusiones relevantes del estudio se encontró la asociación con administración de



anticonceptivos orales, que incrementan el RR incluso 7.06 veces, y la migraña, que incrementa 4.87 veces el RR de trombosis venosa cerebral.

En México, el Registro Nacional Mexicano de Enfermedad Vascul ar Cerebral (RENAMEVASC) evidenció que 3% del evento vascular cerebral total se debe a la trombosis venosa cerebral, con prevalencia ligeramente alta respecto a lo reportado en las cohortes internacionales. En la muestra mexicana de trombosis venosa cerebral (n = 60), 36.7% ocurre en el puerperio, el embarazo únicamente representa 10% y la administración de anticonceptivos orales representó 12.5%, el promedio de edad fue de 37 años y las complicaciones intrahospitalarias fueron mayores que en las series internacionales, aunque el pronóstico de las pacientes fue excelente.⁷ En México la enfermedad hipertensiva del embarazo es endémica, la serie más grande con 67 casos ocurridos en el embarazo y puerperio reportada por Cantú y Barinagarrementería⁸ no encontró correlación de la trombosis venosa cerebral con la preeclampsia y eclampsia.

En otra cohorte retrospectiva, Ruiz Sandoval y su grupo⁹ encontraron frecuencia de 0.4-8%, donde se registraron 24 pacientes, edad promedio 30 años, 83% mujeres, con evolución subaguda, 11 días de retraso en el diagnóstico, cuyo inicio clínico fue cefalea, signos focales motores y la pérdida del estado de consciencia; el puerperio fue la condición asociada con más frecuente, en 46% de los casos, seguido del embarazo, administración de anticonceptivos orales y misceláneas, de manera similar a lo encontrado en el RENAMEVASC.

Factores de riesgo en la trombosis venosa cerebral

Múltiples factores se han descrito en los estudios de cohorte de la bibliografía internacional, por lo que se ha sugerido que al menos un factor

de riesgo puede encontrarse en 85% de los pacientes.¹⁰ Las trombofilias hereditarias coinciden con sitios tradicionales, como la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar. El embarazo y el periodo posparto incrementan el riesgo tres veces en países en vías de desarrollo; en estos últimos se encuentra incidencia de 125 casos por cada 100,000 partos;^{11,12} las pacientes con trombosis venosa cerebral manifiestan síntomas cuatro a seis semanas después del parto o cesárea, con media de dos semanas en su manifestación.

Un estudio prospectivo actual realizado en Túnez con 41 pacientes encontró edad promedio de 41 años, similar a lo descrito en las series mundiales; la principal causa fue la trombofilia adquirida o genética en 59% de los casos, el embarazo y el puerperio representaron 9 y 29%, la sepsis local (otitis, mastoiditis, sinusitis, infecciones orales) el 34% restante y el segundo factor de riesgo más importante en esa población.¹² James y su grupo, en un estudio que utilizó la base de datos del *Health Care and Utilization Project of the Agency for Healthcare Research and Quality*, evaluaron a más de 9 millones de pacientes embarazadas y puérperas. Encontraron 2850 casos de enfermedad cerebrovascular, equivalente a 34 casos por cada 100,000 nacimientos. La trombosis venosa cerebral representó 2% de todos los eventos cerebrovasculares. El riesgo mayor fue para las pacientes menores de 20 años y para las que tenían entre 35 y 39 años.¹³ En los países de Asia y en los Balcanes las principales causas fueron la deshidratación, el puerperio y las infecciones. Lo anterior demuestra que existen diferencias en la incidencia reportada de trombosis venosa cerebral entre las poblaciones, así como los factores asociados con mayor riesgo de su aparición.

De las trombofilias, la que tiene asociación estrecha con el riesgo de trombosis venosa cerebral es el factor de Leyden (OR 2.89; IC95%, 2.10-

3.97) y las mutaciones del gen de la protrombina (OR 6.05; IC95%, 4.12-8.90), demostrado en 33 estudios de casos y control. Lo mismo sucede para la deficiencia de proteína S (OR 8.5; IC95%, 1.89-22.03) y la proteína C (OR, 6.45; IC95%, 1.89-22.03).¹² Hasta 2013, la *American Society of Hematology* no recomendaba el tamizaje de las trombosis sistémicas, debido a que la variación del comportamiento de la enfermedad es distinta en cada país.¹³ Los factores de riesgo de sospecha de trombofilia hereditaria son: edad menor de 50 años, especialmente en asociación con factores desencadenantes débiles (cirugía menor, anticonceptivos orales), antecedente familiar (familiares de primer grado afectados en edades jóvenes, eventos tromboticos recurrentes (en jóvenes) y sitios inusuales de trombosis (sistema esplácnico o venoso cerebral). Las indicaciones anteriores son discutidas debido al contexto epidemiológico de las pacientes con trombosis venosa cerebral; muchos de los casos son esporádicos, relacionados con la situación gestacional, inicio en el primer episodio, por lo que no cumplen los criterios para realizar protocolo de búsqueda de estas afecciones. Los desencadenantes débiles quizá ameritan en casos individuales la búsqueda de afecciones, como lupus eritematoso sistémico y el síndrome antifosfolípídico; sin embargo, la asociación con esos estados no cambia de manera significativa el tratamiento angular de la enfermedad, por lo que la decisión de solicitar el perfil protrombotico debe sustentarse en cada caso y de manera individualizada.¹⁴

Si bien el espectro etiológico es amplio, en México los factores trombofílicos más importantes recaen en la raza, el embarazo-puerperio y, por último, mutaciones en los factores de coagulación; la mutación del factor V de Leyden, la resistencia a la proteína C y el síndrome de las plaquetas pegajosas son los encontrados con más frecuencia en la población mestiza, aunque el grupo de estudio de Ruiz-Argüelles¹⁵ y colaboradores han descrito más de 20 mutaciones

en el país, que hace que la población mestiza tenga un fenotipo fuertemente trombogénico; el polimorfismo C677T de la enzima metiltetrahidrofolato-reductasa, siendo un hallazgo frecuente, no se correlaciona con el riesgo de trombosis venosa cerebral. Sin embargo, la hiperhomocisteinemia incrementa tres veces el RR de trombosis venosa cerebral. Otras causas misceláneas se engloban en el **Cuadro 1**.^{16,17}

La anemia de manera relevante se ha descrito como factor de riesgo en la bibliografía; sin embargo, no hay estudios de buena calidad que describan características de riesgo del síndrome anémico como causa de la trombosis venosa cerebral. Sin embargo, en 2015 Coutinho y su grupo¹⁸ describieron una serie de casos y controles donde se concluyó una relación inversamente proporcional entre la anemia severa (Hb < 5) y la aparición de trombosis venosa cerebral, esto se denotó en la estratificación por género con incremento del OR en 9.9 en hombres *versus* 3.6 de OR en mujeres.

La obesidad se ha descrito de manera clásica para la aparición de enfermedad tromboembólica periférica; sin embargo, en el caso de la trombosis venosa cerebral la bibliografía era escasa en encontrar relación directa entre la obesidad y el daño venoso cerebral. En un estudio retrospectivo de casos y controles¹⁹ se describió que un IMC mayor de 30 incrementó 3.5 el OR de trombosis venosa cerebral en mujeres; la administración de anticonceptivos orales asociada con el sobrepeso arroja un OR de 11.87, la obesidad lo aumenta hasta 29.26. La asociación previa se observó de manera predominante en el sexo femenino, pero no en el masculino (OR 1.16); siendo el género un factor de riesgo no modificable.

La hemoglobinuria paroxística nocturna es un trastorno de las células madre hematopoyéticas con activación inadecuada del complemento,



Cuadro 1. Causas y factores asociados con trombosis venosa cerebral y su relación con disparadores de alto riesgo transitorios vs riesgos crónicos (continúa en la siguiente página)

Condición	Prevalencia (%)	Tipo de desencadenante
Embarazo y puerperio	21	Transitorio
Estados protrombóticos	34.1	Crónico
<ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia de antitrombina III • Mutación del factor V de Leyden • Mutación del gen 20210 de la protrombina • Anticuerpos antifosfolípido • Anticoagulante lúpico • Coagulación intravascular diseminada • Deficiencia de plasminógeno • Criofibrinogenemia • Hiperhomocisteinemia • Mutación de la metiltetrahidrofolato reductasa • Exceso de factor VIII • Mutación del factor II • Deficiencia de ácido fólico, vitamina B₁₂ y vitamina B₆ 		
Fármacos	7.1	
<ul style="list-style-type: none"> • Anticonceptivos orales • Esteroides • L-asparaginasa 		
Terapia de reemplazo hormonal	54.3	Transitorio
Neoplasias malignas	7.4	Transitorio
<ul style="list-style-type: none"> • Carcinomas viscerales • Leucemias • Linfomas • Síndromes mieloproliferativos (policitemia vera) • Tumores primarios del sistema nervioso central (meningioma) • Metástasis 	Mecanismo propuesto: compresión local, hipercoagulabilidad, fármacos antineoplásicos.	
Enfermedades sistémicas inflamatorias	7.2	Crónico
Lupus eritematoso sistémico	1	
Enfermedad de Behçet	1	
Enfermedad intestinal inflamatoria	1.6 (CUCI, enfermedad de Crohn)	
Enfermedades tiroideas	1.7	
Sarcoidosis	0.1	
Arteritis de la temporal	N/D	
Infecciones	12.3	Transitorio
<ul style="list-style-type: none"> • Parameníngeas (oído, senos paranasales, oral, cara y cuello) • Bacterianas <ul style="list-style-type: none"> ○ Sepsis sistémica, endocarditis, tuberculosis, fiebre tifoidea • Virales <ul style="list-style-type: none"> ○ Parotiditis, hepatitis, encefalitis, herpes, VIH, citomegalovirus • Parasitarias <ul style="list-style-type: none"> ○ Malaria, triquinosis • Fúngicas <ul style="list-style-type: none"> ○ Aspergilosis, criptococosis 		

Cuadro 1. Causas y factores asociados con trombosis venosa cerebral y su relación con disparadores de alto riesgo transitorios vs riesgos crónicos (continuación)

Condición	Prevalencia (%)	Tipo de desencadenante
Deshidratación	No se conoce la prevalencia, pero es un desencadenante conocido	Transitorio
Otros trastornos sistémicos	12%	Crónico
Hemoglobinuria paroxística nocturna Anemia por deficiencia de hierro Anemia posthemorrágica Trombocitopenia Síndrome nefrótico Insuficiencia cardiaca Cardiopatías congénitas		

Modificado de la referencia 21.

caracterizada por anemia hemolítica, insuficiencia medular, citopenias periféricas y eventos de trombosis; estos últimos con afección de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari), el seno sagital superior es el segundo sitio descrito, considerado causa rara de trombosis venosa cerebral. Un estudio retrospectivo francés²⁰ de 2015 describe su asociación con la hemoglobinuria paroxística nocturna, cuyos factores de riesgo nuevamente fueron el sexo femenino (12/15 pacientes), edad promedio 32 años, con adecuada respuesta al tratamiento y sin discapacidad importante en el seguimiento a 11 meses. De manera relevante, la recurrencia de la trombosis venosa cerebral fue mayor a 50% sin tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna (eculizumab) con incrementos en la mortalidad hasta de 20%. Entre los trastornos hematológicos asociados con la trombosis venosa cerebral la hemoglobinuria paroxística nocturna debe tomarse en consideración si se asocian otras manifestaciones sistémicas, como la anemia hemolítica.

Fisiopatología

Las complicaciones que sufre el cerebro debido a la trombosis venosa cerebral se deben a dos mecanismos:

1. La trombosis venosa causa edema cerebral e infartos venosos.
2. La trombosis de los senos mayores *per se* origina hipertensión intracraneal como resultado del incremento de la presión venosa y la obstrucción en la absorción de líquido cefalorraquídeo.

La trombosis de una vena cerebral induce la formación de un área de edema focal cerebral y una zona de infarto venoso, que desde el punto de vista patológico se caracteriza por venas dilatadas, edema, hemorragias petequiales y daño neuronal isquémico, similar a lo visto en evento vascular cerebral de otras causas. La trombosis de los senos venosos provoca incremento de la presión sanguínea por retardo en el vaciamiento venoso y disminución en la absorción del LCR en las vellosidades aracnoideas; la oclusión de un seno venoso ocasiona primero incremento de la presión venosa retrógrada, congestión venosa y drenaje sanguíneo por colaterales. Cuando el drenaje sanguíneo por colaterales es suficiente, se originan sólo síntomas relacionados con hipertensión intracraneal; si este último es insuficiente, la congestión venosa provoca isquemia que termina en infarto venoso. La

hemodinamia explica que este padecimiento pueda tener un curso agudo, subagudo o crónico. Anatómicamente, el seno sagital superior (62%) y los senos transversos (41-45%) son los sitios de localización de trombosis venosa cerebral más frecuentes. De manera infrecuente se afecta el seno recto (18%) y la vena cerebral magna de Galeno (11%); lo anterior es de alta relevancia clínica porque estas zonas están más relacionadas con incremento en la mortalidad y la discapacidad funcional en los puntajes de la escala de Rankin modificada. Esos pacientes pueden manifestar infartos bilaterales en ganglios basales o talámicos y se manifiestan clínicamente con deterioro rápido del nivel de conciencia, aspecto comatoso y papiledema bilateral.²² En aproximadamente dos terceras partes de las trombosis venosas cerebrales está implicado más de un seno cerebral.^{23,24} La **Figura 1** resume por orden de frecuencia los sitios más frecuentes de trombosis de acuerdo con las series mundiales.

Características clínicas

La manifestación clínica de la trombosis venosa cerebral es variable; se han englobado cuatro grandes síndromes en su manifestación, según Bousser:²⁵

1. Hipertensión intracraneal aislada (los pacientes pueden padecer cefalea, diplopía, disminución de la agudeza visual asociada con papiledema, disminución del nivel de conciencia, parálisis del VI nervio craneal).
2. Déficit neurológico focal (debilidad motora, déficit sensorial, afasia).
3. Encefalopatía.
4. Crisis convulsivas (acompañadas o no de un déficit neurológico focal).

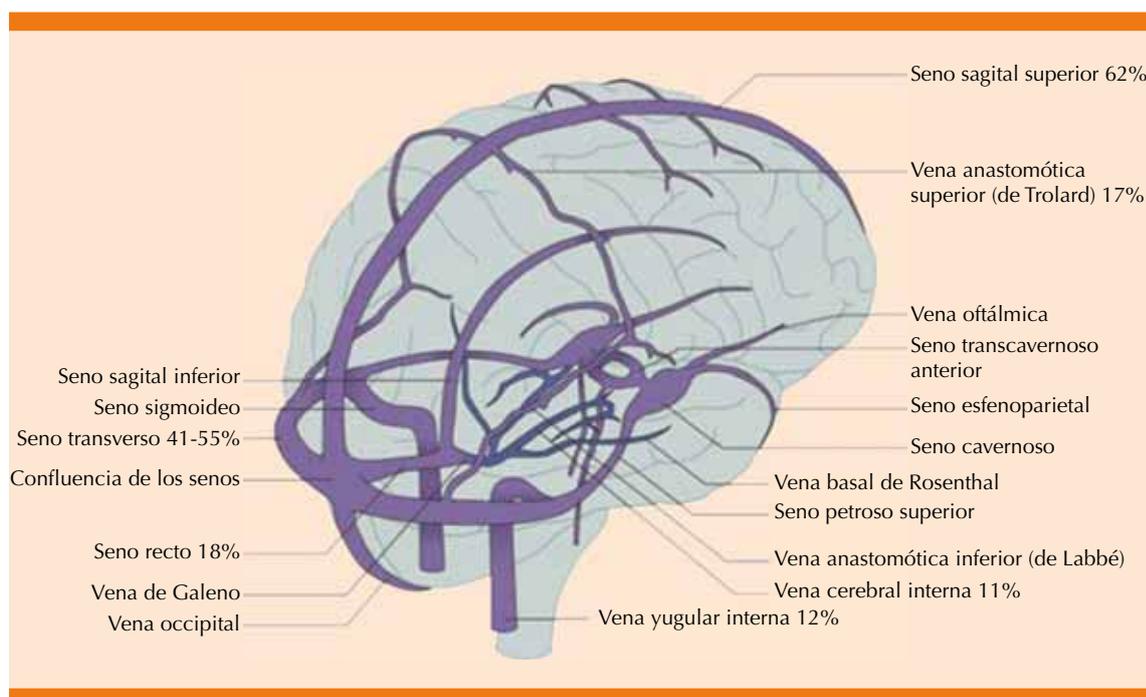


Figura 1. Anatomía del sistema venoso cerebral. Modificada de la referencia 32.

El inicio de los síntomas, en 80% de los casos, es agudo-subagudo y la media de tiempo del inicio de los síntomas al diagnóstico son siete días.⁵ Cuando un paciente ingresa al servicio de urgencias con nivel y contenido de conciencia alterado asociado con crisis convulsivas y sin fiebre, el diagnóstico se establece de manera temprana.^{22,25,26} El argumento previo está estrechamente vinculado con el contexto epidemiológico del paciente, lo que fue evidenciado en el estudio reciente de Liberman y colaboradores,²⁷ donde se evaluó la incidencia en la subestimación del diagnóstico; ellos evaluaron 5966 pacientes con trombosis venosa cerebral, cuyo inicio fue cefalea o crisis convulsivas súbitas, y solo en 216 (3.6%), el diagnóstico fue erróneo al ingreso a urgencias; de manera interesante, en la conclusión del estudio no se asoció con estancias prolongadas, incremento de la mortalidad hospitalaria o resultados ominosos al egreso a pesar de que el diagnóstico erróneo se realizó en 1 de cada 30 pacientes con trombosis venosa cerebral.

De acuerdo con las series publicadas, el síntoma más común es la cefalea, afectando a 90% de los pacientes con trombosis venosa cerebral, cuando este síntoma no aparece en los pacientes, puede ser motivo de sesgo en el diagnóstico. El 80-84% de las cefaleas pueden ser agudas, subagudas y en algunas ocasiones crónicas. Recientemente Singh y colaboradores²⁸ describieron una serie de 41 pacientes (mujeres) con trombosis venosa cerebral, donde 28 (68%) pacientes tuvieron cefalea hemicraneana y en 13 (31%) pacientes la cefalea fue holocraneana. A todas se les realizó resonancia magnética (IRM) con fase venosa y se encontró trombosis venosa cerebral y congestión vascular del seno venoso en 39 pacientes. Los hallazgos de los estudios de imagen correspondieron con el sitio de la cefalea. La conclusión del estudio fue consistente para correlacionar la

lateralidad de la cefalea con la región anatómica afectada por la trombosis venosa cerebral. En la serie descrita por Sparaco y colaboradores²⁹ en 2015, otras manifestaciones de cefalea asociada con trombosis venosa cerebral pueden mimetizar cefalea *en trueno* (10%), cefalea de Horton, migraña sin *aura-like* y cefalea pospunción. Sin embargo, en la mayoría de las series el sitio anatómico afectado por la trombosis venosa cerebral no se correlaciona con las características clínicas de la cefalea y en los pacientes geriátricos es típico que en su inicio no manifiesten cefalea, especialmente los hombres.

Las crisis convulsivas representan otro de los síntomas más comunes de la trombosis venosa cerebral, encontradas en 30-40% de los casos; las crisis convulsivas generalizadas tónico-clónicas son la forma más frecuente de manifestación, seguidas de las crisis focales (25%), focales con pérdida del estado de conciencia que evolucionan a tónico-clónicas bilaterales (20%) y estado epiléptico resistente a tratamiento. Una serie de 100 pacientes con trombosis venosa cerebral reportada por Mahale y colaboradores³⁰ en 2016 sustenta ese patrón de comportamiento en las crisis convulsivas de pacientes con trombosis venosa cerebral. Son factores predictores de crisis convulsivas un nivel de conciencia bajo (Glasgow < 8), existencia de lesiones focales, daño del lóbulo frontal, trombosis del seno sagital y concentraciones altas de dímero D. En el estudio ISCVT, 39% de los pacientes tuvieron crisis convulsivas en agudo y 6.6% en las siguientes dos semanas después del diagnóstico. Las lesiones supratentoriales encontradas en la tomografía computada o la resonancia magnética al momento del diagnóstico (58%) se han correlacionado con el inicio de crisis convulsivas tempranas (OR: 3.1). El **Cuadro 2** resume las características clínicas más frecuentes reportadas en las series internacionales.³¹



Cuadro 2. Porcentaje de características clínicas como inicio de la trombosis venosa cerebral

Manifestación clínica	Frecuencia (%)
Cefalea	90
Crisis convulsivas	40
Déficit focal (hemiparesia, afasia)	20
Disminución del estado de alerta	14
Cefalea aislada	15
Pérdida de la visión aguda	13
Papiledema	30-60
Movimientos anormales	Raro
Coma	5-15
Trastornos del estado mental	15-25

Diagnóstico

Debido al amplio espectro de manifestaciones de la trombosis venosa cerebral, debe considerarse un diagnóstico de exclusión con los estudios de neuroimagen cuando se tenga sospecha clínica. La veno-resonancia magnética (V-IRM) y la venotomografía (V-TC) son los estudios de elección, pero claramente el de elección es la V-IRM para la visualización del parénquima cerebral. Cuando los estudios anteriores no son concluyentes, se tiene la sospecha de una fístula arteriovenosa o cuando se planea realizar intervencionismo terapéutico se debe realizar una angiografía venosa, únicamente en estos casos.

En el contexto agudo, debe realizarse una tomografía computada de cráneo con y sin medio de contraste que ayuda a la exclusión de "camaleones" que pueden simularla, incluso los hallazgos pueden atribuirse a evento vascular cerebral isquémico arterial (principal causa de errores diagnósticos en estos casos). Permite, además, la detección de lesiones parenquimatosas como consecuencia de la misma trombosis o de la ruptura de venas dilatadas. Los infartos venosos pueden sufrir transformación

hemorrágica, con manifestación incluso como francas hemorragias intracraneales, incluidas las subaracnoideas. En ocasiones se detecta la zona hiperdensa del seno venoso cerebral trombosado, pero hasta en 30% de los casos la tomografía computada resulta normal. Por tanto, para el diagnóstico de la trombosis venosa cerebral existen signos neurorradiológicos directos e indirectos. Los signos directos se caracterizan por la visualización del trombo en el vaso afectado, mientras que los signos indirectos son consecuencia del daño en el parénquima cerebral originado por la isquemia ante la obstrucción del flujo venoso.

Los signos directos de trombosis venosa cerebral que pueden encontrarse en la tomografía computada son:

Signo de la cuerda: se encuentra incluso en 25% de los pacientes, tiene baja sensibilidad y especificidad porque el flujo lento también puede producirlo. Se identifica en la tomografía computada sin contraste cuando existe trombosis de una vena cortical que se visualiza como una imagen hiperdensa alargada en relación con el parénquima cerebral.

Signo del triángulo denso: es un signo clásico que representa incremento en la atenuación del seno ocluido. Es visible en las primeras dos semanas incluso en 60% de los pacientes y corresponde a un trombo fresco en la parte posterior del seno sagital superior (**Figura 2**). No es específico y existen falsos positivos en pacientes con hematócrito elevado o deshidratación. Al introducirse un medio de contraste se forma por un defecto de llenado intraluminal rodeado por contraste en la porción posterior del seno sagital superior, denominado signo del delta vacío. Se manifiesta, incluso, en 30% de los casos.

Los signos indirectos de la trombosis venosa cerebral en la tomografía computada son:

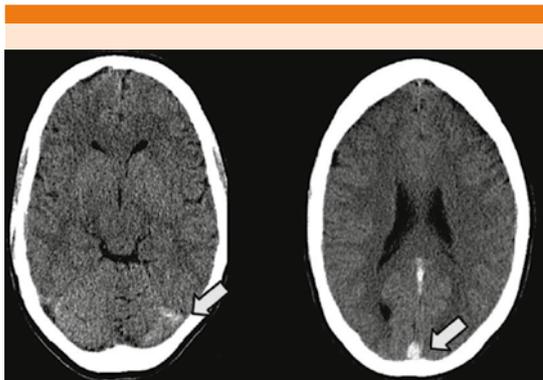


Figura 2. Signos radiológicos de la tomografía computada simple sugerentes de trombosis venosa cerebral. Modificada de la referencia 22.

- Erosión en estructuras del oído medio y cambios en la región mastoidea. Es frecuente en trombosis séptica del seno lateral.
- Hidrocefalia y compresión del cuarto ventrículo. Más frecuente en pacientes con trombosis del seno transverso.
- Infartos secundarios a trombosis venosa cerebral, presentes incluso en 40% de los casos, edema focal o difuso, borramiento de surcos cerebrales y reforzamiento de la hoz del cerebro o del tentorio. Los infartos secundarios a trombosis venosa cerebral pueden ser hemorrágicos o no hemorrágicos y suelen afectar a las estructuras cercanas al sitio afectado.
- Disminución del tamaño de los ventrículos secundaria a edema cerebral.

La V-TC puede proveer una detallada descripción del sistema venoso cerebral, con identificación de 99% de los senos y 88% de las venas afectadas; otras ventajas que ofrece es su realización rápida, accesible y con resultados muy similares a los de la imagen por resonancia magnética

(IRM). Los estudios en los que se compara a la venografía-TC con la IRM demuestran sensibilidad y especificidad entre 82 y 92% en la búsqueda del seno venoso afectado, según un metanálisis.³² El examen mediante esta técnica debe incluir desde el vértice hasta la primera vértebra cervical para examinar también la emergencia de las venas yugulares.

Los hallazgos en la IRM (**Figura 3**) incluyen la visualización del trombo y la pérdida de la señal del sistema venoso. Cambios agudos en los productos sanguíneos usando la IRM pueden ser una limitación en la fase aguda de la trombosis venosa cerebral. En los primeros cinco días el trombo puede ser isoíntenso en la fase T1 e hipointenso en T2 por el incremento de la desoxihemoglobina.³³ En la fase subaguda (5-15 días) el trombo se aprecia hiperíntenso en T1 y T2. Después de la segunda semana el trombo se vuelve homogéneo e hipointenso en todas las secuencias. La V-IRM es más sensible que la fase *time of flight* (TOF) de la IRM en demostrar los trombos en las venas pequeñas. El seno venoso trombosado puede recanalizarse o per-

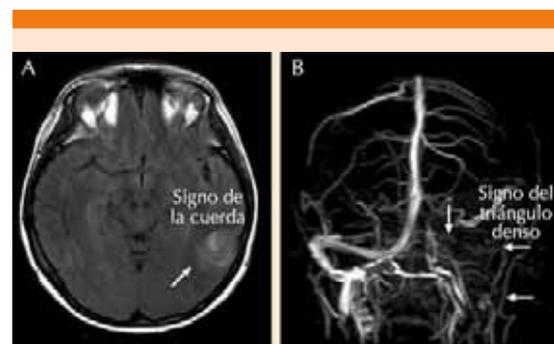


Figura 3. A. Imagen de resonancia magnética modo FLAIR que muestra una lesión temporal (flecha) en un paciente con trombosis del seno lateral y de la vena yugular interna, que se corrobora con la V-IRM I (**B**) [flechas]. Modificada de la referencia 23.



manecer ocluido de forma parcial o completa, lo que puede ser interpretado como trombosis venosa cerebral recurrente.³⁴ Por lo anterior, la V-IRM y la V-TC están indicadas en las etapas tempranas menores a cinco días y en las etapas tardías (> 6 semanas), periodos en los que la IRM puede mostrar falsos negativos. A los seis meses las anomalías en los estudios de imagen persisten en aproximadamente dos tercios de los pacientes. Los falsos positivos se deben a un flujo sanguíneo venoso lento sin trombosis. En 2015 Arauz y colaboradores³⁵ realizaron un estudio prospectivo (n = 102) en pacientes con trombosis venosa cerebral de origen no séptico que permanecieron con anticoagulación oral durante 12 meses en la búsqueda del tiempo de recanalización del seno afectado, con controles de V-IRM se llevaron a cabo cada tres meses hasta los 12 meses tras el diagnóstico. Se concluyó que el tiempo promedio para la recanalización fue de 11 meses. Lo anterior es de primordial importancia porque el tiempo de recanalización es directamente proporcional a la recuperación funcional de los pacientes mediante la escala modificada de Rankin (mRS por sus siglas en inglés) en comparativo con el ISCVT (mRS 0-1 en el seguimiento a 12 meses: 90.2 vs 79.1%), con tiempos de recanalización similares a ese estudio. La angiografía venosa es menos usada para la trombosis venosa cerebral y se reserva únicamente en casos donde no haya otras modalidades de imagen o la incertidumbre diagnóstica sea alta a pesar de la V-TC o la V-IRM.

El perfil protrombótico de tamizaje en estos pacientes debe realizarse siempre con base en el contexto epidemiológico del paciente, en busca de los denominados desencadenantes crónicos (**Cuadro 1**) que ameritan tratamiento de por vida por el alto riesgo de recurrencia de trombosis venosa cerebral. La existencia de trombosis venosa cerebral de manera espontánea durante el embarazo o puerperio hace necesaria la investigación de estados protrombóticos y determinar

con ello el tratamiento a seguir. El estudio ISCVT encontró que la trombosis venosa cerebral fue secundaria a una trombofilia genética o adquirida en 34.1%, secundaria a la administración de anticonceptivos orales en 58.6% y a infecciones locales o sistémicas en 12.3% de los pacientes.

El uso del perfil en pacientes con desencadenantes transitorios debe hacerse de manera cuidadosa para evitar costos innecesarios y preocupaciones al paciente y a sus familiares. Debe insistirse en que el hallazgo de múltiples mutaciones en un mismo paciente no necesariamente puede predisponer a la aparición de nuevos eventos trombóticos, sistémicos o recurrencia de trombosis venosa cerebral. Un estudio retrospectivo publicado en 2017 realizó seguimiento de tres años en 6181 pacientes con antecedente de trombosis venosa cerebral en búsqueda de nuevos episodios de trombosis venosa cerebral, tromboembolismo pulmonar o trombosis venosa profunda durante la hospitalización o de manera ambulatoria, concluyendo que el riesgo de estas últimas es más frecuente (1.4%) durante la hospitalización y el manejo agudo en la UCI. El riesgo de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar de manera ambulatoria se ha descrito en 0.6 a 1.8% en otros estudios de seguimiento. Kosinski y su grupo³⁶ propusieron en 2004 la determinación del dímero D como marcador diagnóstico debido a la utilidad que ha mostrado en la trombosis venosa profunda. Alons y colaboradores³⁷ realizaron en 2015 un metanálisis del uso del dímero D como tamizaje en pacientes con cefalea con posible diagnóstico de trombosis venosa cerebral; se encontraron 645 pacientes, de los que 45 tenían trombosis venosa cerebral. El dímero D solo fue negativo en un paciente (7.5%). Se encontró sensibilidad diagnóstica de 97.8%, especificidad de 84.9%, valor predictivo positivo de 33.1%, valor predictivo negativo de 99.8%. Los cortes del dímero D se realizaron en pacientes con bajo riesgo de trombosis venosa cerebral (excluidas pacientes

con factores de alto riesgo, como puerperio, embarazo), con tomografía computada estándar y examen neurológico normal. La sensibilidad fue más baja en comparación con el tamizaje para la trombosis venosa profunda o para el tromboembolismo pulmonar, pero permite realizar diagnósticos de exclusión y reducir el número de estudios de imagen innecesarios. Por lo que se puede concluir que su uso en el diagnóstico de la trombosis venosa cerebral puede ser rentable, pero individualizado en cada caso. Las guías europeas de evento vascular cerebral de 2017³⁶ refuerzan esta premisa al recomendar con calidad baja y nivel de evidencia débil la medición del dímero D antes de solicitar la neuroimagen en pacientes con alta sospecha de trombosis venosa cerebral, excepto en las cefaleas con más de 7 días de duración antes del abordaje diagnóstico.

Tratamiento

El tratamiento de soporte debe incluir las medidas generales del paciente de UCI (FAST HUG BID 2009) y los cuidados rutinarios del paciente neurocrítico (cabecera a 30°, soluciones cristaloides, preferentemente la solución salina, analgesia, vigilancia horaria de la escala de Glasgow, adecuada oxigenación [$O_2 > 90\%$]) y manejo concomitante de las comorbilidades frecuentemente encontradas en estos pacientes; en caso de síndrome de hipertensión intracraneal, es rentable su manejo y vigilancia en la UCI. Las crisis convulsivas se manifiestan en 35-45% de los casos de trombosis venosa cerebral y no hay indicación de administrar tratamiento para prevenirlas. Una revisión de Cochrane,³⁸ realizada en 2014, estudió la administración de los fármacos antiepilépticos en los pacientes con trombosis venosa cerebral para prevención primaria o secundaria y encontró escasa evidencia en esta indicación. Las lesiones supratentoriales son un gran predictor de crisis convulsivas en estos pacientes. Los pacientes que de forma inicial padecen crisis convulsivas, hemorragia, datos de focalización o trombosis de

venas corticales son aptos para recibir tratamiento con fármacos anticonvulsivos con base en la guías de evento vascular cerebral Europea en 2017, aunque debe resaltarse que el nivel de evidencia es débil y de recomendación es bajo.

El pilar en el tratamiento de la trombosis venosa cerebral es la anticoagulación con el objetivo de evitar la extensión de coágulo y la recanalización. En 1930, Stansfield,³⁹ ginecoobstetra inglés, describió en el *British Medical Journal* por primera vez resultados favorables en una paciente con trombosis venosa cerebral tratada con heparina. En la actualidad sigue siendo una controversia terapéutica debido al alto riesgo de aumento de la presión intracraneal y, por otro lado, el argumento de evitar progresión del trombo, nuevos infartos venosos y hemorragia de manera local, además de la aparición de otras trombosis sistémicas como la pulmonar. Un metanálisis⁴⁰ reciente que incluyó 79 pacientes demostró que la terapia anticoagulante se asoció con bajo riesgo de muerte (OR de 0.33) o dependencia funcional. Las guías europeas recomiendan la administración de heparina de bajo peso molecular si el paciente tiene síndrome de hipertensión intracraneal o transformación hemorrágica debido a que el fenómeno trombótico agudo causa hipertensión venosa local que genera estas complicaciones.⁴⁰ En el caso de hemorragia masiva, algunos autores recomiendan dosis subóptimas (50-75% de la dosis anticoagulante) de heparina de bajo peso molecular. En la comparación de heparina no fraccionada *versus* heparina de bajo peso molecular la segunda se vincula con menos eventos hemorrágicos mayores, complicaciones trombóticas y muerte, específicamente en la trombosis venosa cerebral la heparina de bajo peso molecular tiene mejores resultados.⁴¹ El tiempo de anticoagulación si el factor precipitante fue transitorio debe ser de tres a seis meses, si los factores de riesgo son crónicos debe ser al menos de 6 a 12 meses. En el caso de trombosis



venosa cerebral y embarazo se prefiere continuar la heparina de bajo peso molecular durante toda la gestación (no tiene riesgo de sangrado fetal o teratogenicidad); posteriormente continuar con antagonistas de la vitamina K por al menos seis semanas con un INR meta de 2-3, citado en las guías de la AHA 2011.⁴²

La **Figura 4** resume el acercamiento terapéutico agudo de estos pacientes en el servicio de ur-

gencias y hospitalización que puede realizarse en cualquier hospital de segundo nivel.

La administración de anticoagulantes orales de manera ambulatoria en los pacientes en alto riesgo de enfermedad recurrente debe individualizarse y debe llevarse a cabo de manera crónica por el experto en la enfermedad en el segundo o tercer nivel de atención. La evidencia actual respalda los anticoagulantes orales (antagonistas de la vitamina K) al igual que en el caso de la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar. El INR recomendado debe encontrarse entre 2-3.³⁹ Debe establecerse el riesgo de sangrado mayor al igual que las trombosis sistémicas y la vigilancia estrecha del INR. El papel de los anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K aún no se ha establecido en la trombosis venosa cerebral. Se han reportado pequeñas series con apixabán en la bibliografía;⁴³ sin embargo, se necesitan más estudios de seguimiento para evaluar su seguridad a largo plazo en estos pacientes.

La evidencia mostrada en las series de la anticoagulación como terapéutica en la trombosis venosa cerebral ha sido contundente y reportada en distintas series en todo el mundo; sin embargo, los trombos extensos son difíciles de disolver y aproximadamente un tercio de los pacientes tiene alto riesgo de recuperación incompleta, por lo que la intervención endovascular es una opción terapéutica en pacientes con deterioro neurológico o nuevo inicio de hemorragia intracerebral a pesar de la anticoagulación. Las técnicas actuales de intervención endovascular incluyen trombólisis directa por cateterismo, trombectomía asistida por balón, trombectomía por aspiración y trombectomía con colocación de stent. En 2017 el grupo de Ilyas⁴⁴ realizó una revisión sistemática de 17 estudios que incluyeron 237 pacientes, de los que 40.7% tuvo curso clínico de encefalopatía o coma, en los que se usó de manera eficaz el

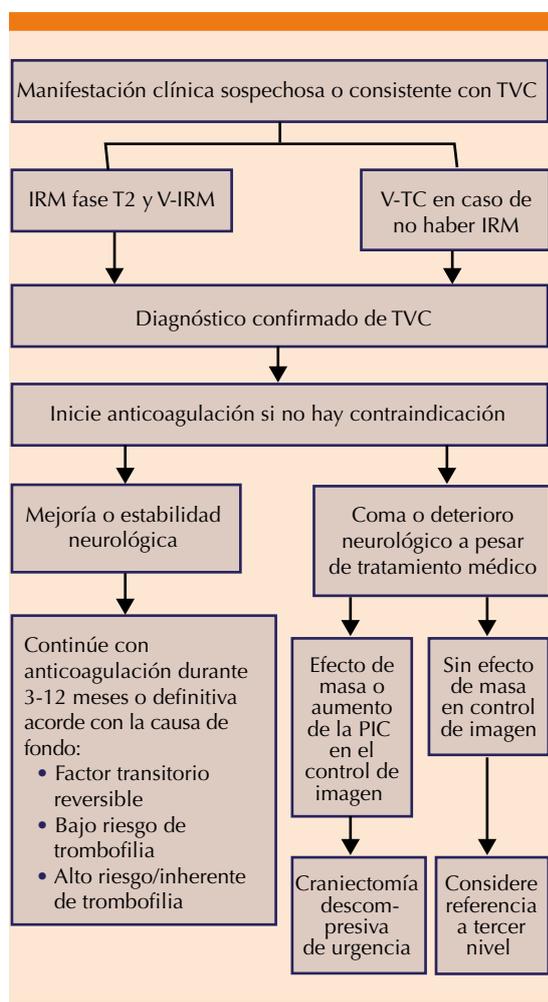


Figura 4. Algoritmo terapéutico propuesto por Bushnell y colaboradores en el manejo de la trombosis venosa cerebral. Modificada de la referencia 22.

tratamiento endovascular y concluyó que hubo mejoría clínica pronta y buena respuesta a largo plazo mediante adecuada funcionalidad (0-2) en la mRS en el seguimiento a cinco años. La trombólisis endovascular también resultó ser una técnica eficaz y segura en el manejo de la trombosis venosa cerebral, de manera coadyuvante a la anticoagulación sistémica. Sin embargo, el estudio controlado con distribución al azar TO-ACT⁴⁵ que comparó la trombólisis local *versus* la anticoagulación temprana, fue interrumpido de manera prematura después de la inclusión de 67 pacientes porque no hubo diferencias tempranas a los 12 meses de seguimiento en la mRS (0-1). Si el enfermo es apto o su estado clínico tiende al empeoramiento, lo ideal es el inicio de la anticoagulación temprana, cuidados del paciente neurocrítico y envío a un centro con experiencia en intervencionismo endovascular para realización de trombectomía temprana.

Pronóstico

La constelación de características clínicas ocurridas en los diferentes cuadros sindrómicos de la trombosis venosa cerebral pudiera sugerir un desenlace fatal; sin embargo, la recuperación del enfermo es excelente y es proporcional al grado de recanalización del seno afectado; el metanálisis más reciente del grupo de Aguiar de Sousa⁴⁶ demuestra recanalización en 85% de los pacientes con mRS de 0-1 con incremento de funcionalidad en el OR de 3.3. El resto de pacientes que no tuvieron recanalización en los siguientes 3.6 meses a pesar del tratamiento con anticoagulación tuvieron peor pronóstico y tasa alta de incapacidad en el mRS. El buen pronóstico de estos pacientes depende si se resuelve de manera temprana la encrucijada diagnóstico-terapéutica.

CONCLUSIONES

La trombosis venosa cerebral es causa de evento vascular cerebral poco frecuente en

los hospitales de segundo nivel de atención en México. Representa 3% del evento vascular cerebral según el estudio mexicano RENAME-VASC, mayor al 0.5% descrito en las series internacionales.

Debido al amplio espectro de manifestación debe realizarse un protocolo ordenado en su búsqueda y exclusión por parte de los diferentes servicios hospitalarios.

El uso del dímero D y de estudios de imagen en esta enfermedad debe ser cauteloso para evitar errores diagnósticos, retraso en el tratamiento y peores resultados en la funcionalidad del paciente a largo plazo.

El pilar de tratamiento, al igual que en la enfermedad tromboembólica sistémica, debe basarse en la anticoagulación.

El manejo ambulatorio con anticoagulantes debe tener seguimiento estrecho y debe ser coadyuvante al tratamiento de las enfermedades sistémicas consideradas desencadenantes crónicos (lupus eritematoso sistémico, vasculitis, malignidad, trombofilias) por el servicio de Medicina interna y por las subespecialidades correspondientes en concomitancia con Neurología.

La sospecha diagnóstica es la mejor herramienta para que el clínico pueda establecer el diagnóstico.

REFERENCIAS

1. Ribes MF. Des recherches faites sur la phlébite. Revue Medicale Francaise et Etrangere et Journal de clinique de l'Hotel-Dieu et de la Charite de Paris 1825;3:5-41.
2. Bousser MG, Chiras J, Bories J and castaigne P. Cerebral venous thrombosis — A review of 38 Cases. Stroke 1985;16:199-213.
3. Krayenbuhl HA. Cerebral venous and sinus thrombosis. Clin Neurosurg 1967;14:1-24.
4. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarremateria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombo-



- sis. Results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004;35:664-670.
5. Luo Y, Tian X, Wang X. Diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis: A review. *Front Aging Neurosci* 2018 Jan 30;10:2. doi: 10.3389/fnagi.2018.00002. eCollection 2018.
 6. Salottolo K, Wagner J, Frei DF, et al. Epidemiology, endovascular treatment, and prognosis of cerebral venous thrombosis: US Center Study of 152 Patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005480. DOI: 10.1161/JAHA.117.005480.
 7. Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Bañuelos-Becerra LJ, et al. Cerebral venous thrombosis in a Mexican multicenter registry of acute cerebrovascular disease: the RENAMEVASC study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:395-400.
 8. Cantú C, Barinagarrementeria F. Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium. A review of 67 cases. *Stroke* 1993;24:1880-4.
 9. Ruiz Sandoval JL, et al. Trombosis venosa cerebral en el Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". *Revista Mexicana de Neurociencia* 2009;10(3):177-183.
 10. Silvis SM, Middeldorp S, et al. Risk factors for cerebral venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2016;42(6):622-31.
 11. Andersen BS, Steffensen FH, Sorensen HT, Nielsen GL, Olsen J. The cumulative incidence of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium—an 11 year Danish population-based study of 63,300 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77(2):170-173.
 12. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008;359(19):2025-2033.
 13. Sidhom Y, Mansour M, Messelmani M, et al. Cerebral venous thrombosis: clinical features, risk factors, and long-term outcome in a Tunisian cohort. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;1-5.
 14. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 2005;106:509-16.
 15. Lauw MN, Barco S, Coutinho JM, Middeldorp S. Cerebral venous thrombosis and thrombophilia: a systematic review and metaanalysis. *Semin Thromb Hemost* 2013;39(8):913-927.
 16. Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2017;377:1177-87.
 17. Vallejo-Villalobos MF, León-Peña A, et al. Primary thrombophilia in Mexico XI: Activated protein C resistance phenotypes are multifactorial. *Indian J Hematol Blood Transfus*. DOI 10.1007/s12288-016-0767-7.
 18. Coutinho JM, Zuurbier SM, et al. Association between anemia and cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 2015;46:01-05. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009843.)
 19. Zuurbier SM, Arnold M, et al. Risk of cerebral venous thrombosis in obese women. *JAMA Neurol* 2015. doi:10.1001/jamaneurol.2016.0001.
 20. Meppiel F, Crassard I, et al. Cerebral venous thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. a series of 15 cases and review of the literature. *Medicine* 2015 94;1:1-8.
 21. Barinagarrementeria F, Arauz A. Evaluation and management of a patient with a possible venous thrombosis. *Neurol Clin Pract* 2014;4:394-401.
 22. Bushnell C, Saposnik G. Evaluation and management of cerebral venous thrombosis. *Continuum (Minneapolis)* 2014;20(2):335-351.
 23. Guenthera G, Arauz A. Trombosis venosa cerebral: aspectos actuales del diagnóstico y tratamiento. *Neurología* 2011;26(8):488-498.
 24. Ehtisham A, Stern BJ. Cerebral venous thrombosis: a review. *Neurologist* 2006;12:32-38.
 25. Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol* 2007;6:162-70.
 26. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 2005;352:1791-8.
 27. Liberman A, Gino Gialdini G, et al. Misdiagnosis of cerebral vein thrombosis in the emergency department. *Stroke* 2018; 49:00-00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021058.
 28. Singh RJ, Saini J, et al. Headache in cerebral venous sinus thrombosis revisited: Exploring the role of vascular congestion and cortical vein thrombosis. *Cephalalgia* 2017;0(0):1-8. DOI: 10.1177/0333102417698707.
 29. Sparaco M, Feleppa M, Bigal ME. Cerebral venous thrombosis and headache—a case-series. *Headache* 2015;55:806-814. doi: 10.1111/head.12599.
 30. Mahale R, Mehta A, Varma RG, Hegde AS, Acharya PT, Srinivasa R. Decompressive surgery in malignant cerebral venous sinus thrombosis: what predicts its outcome? *J Thromb Thrombolysis* 2017;43:530-539. doi: 10.1007/s11239-017-1489-x
 31. Ferro JM, Bousser MG, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol* 2017;24:1203-1213.
 32. Silvis SM, de Sousa DA, Ferro JM, Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. *Nat Rev Neurol* 2017 Sep;13(9):555-565. doi:10.1038/nrneurol.2017.104.
 33. Xu W, Gao L, et al. The performance of CT *versus* MRI in the differential diagnosis of cerebral venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2017. DOI <https://doi.org/10.1055/s-0038-1642636>.
 34. Idbaih A, Boukobza M, Crassard I, Porcher R, Bousser MG, Chabriat H. MRI of clot in cerebral venous thrombosis: high diagnostic value of susceptibility-weighted images. *Stroke* 2006;37:991-5.
 35. Arauz A, et al. Time to recanalisation in patients with cerebral venous thrombosis under anticoagulation therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;0:1-5.
 36. Kosinski CM, Mull M, Schwarz M, Koch B, Biniek R, Schläfer J, et al. Do normal D-dimer levels reliably exclude cerebral sinus thrombosis? *Stroke* 2004;35:2820-5.

37. Alons IME, Jellema K, et al. D-dimer for the exclusion of cerebral venous thrombosis: a meta-analysis of low risk patients with isolated headache. *BMC Neurology* 2015;15:118.
38. Price M, Gaunther A, Kwan JS. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after intracranial venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;Aug 2(8):CD005501.
39. Stansfield FR. Puerperal cerebral thrombophlebitis treated by heparin. *Br Med J* 1942;1:436-438.
40. Coutinho J, de Bruijn SF, Deveber G, Stam J. Anticoagulation for cerebral venous sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(8):CD002005
41. Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst. Rev.* 9, CD001100 (2010).
42. Coutinho JM, et al. Unfractionated or low-molecular weight heparin for the treatment of cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2010;41:2575-2580.
43. Rao SK, Ibrahim M, et al. Apixaban for the treatment of cerebral venous thrombosis: A case series. *J Neurol Sci* 2017 Oct 15; 381:318-320. doi:10.1016/j.jns.2017.09.007.
44. Ilyas A, Chen C-J, Raper DM, et al. Endovascular mechanical thrombectomy for cerebral venous sinus thrombosis: a systematic review. *J NeuroIntervent Surg.* doi: <http://dx.doi.org/10.1136/neurintsurg-2016-012938>.
45. Coutinho JM, Ferro JM, Zuurbier SM, Mink MS, et al. Thrombolysis or anticoagulation for cerebral venous thrombosis: Rationale and design of the TO-ACT Trial. *Int J Stroke* 2013;8:135-40.
46. Aguiar de Sousa D, Ferro JM, et al. Recanalization in cerebral venous thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2018; 49:1828-1835. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.022129.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



EN PROCESOS DOLOROSOS DE DIVERSA ETIOLOGÍA

Stadium

Dexketoprofeno trometamol



ANALGESIA PURA DE GRAN VALOR

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

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

Estudios comparativos muestran superioridad de

Stadium
Dexketoprofeno trometamol

Vs. KETOROLACO

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



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

Solución Inyectable: Reg. No.: 551M2004 SSA IV Tabletas: Reg. No.: 506M2002 SSA IV

RÁPIDO
inicio de acción



Una tableta de 25 mg
cada 8 hrs.

Núm. de Entrada: 153300202C1711



INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA IPP-R. STADIUM® Dexketoprofeno. Tabletas. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada tableta contiene Dexketoprofeno trometamol equivalente a 12.5 mg de dexketoprofeno. Excipiente ctp 1 tableta. Dexketoprofeno trometamol equivalente a 25 mg de dexketoprofeno. Excipiente ctp 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 cardíaca, insuficiencia renal moderada a severa, insuficiencia hepática grave, embarazo y lactancia, menores de 18 años. **PRECAUCIONES GENERALES:** La seguridad en niños no ha sido establecida. STADIUM® puede producir lesiones en la mucosa gastrointestinal y dar lugar a sangrado. Los pacientes ancianos están más predispuestos a sufrir sangrado gastrointestinal y/o perforación, que a menudo son dosis dependientes, y pueden presentarse sin síntomas o sin historia previa en cualquier momento del tratamiento. En caso de sangrado gastrointestinal 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 agranulocitosis e hipoplasia medular. Puede producir efectos débiles a moderados sobre la capacidad de conducción de vehículos o de utilizar maquinaria, debido a la posibilidad de aparición de vértigo o somnolencia. Advertencias: STADIUM® no debe utilizarse en combinación con otros AINES. Pacientes ancianos, mayores de 65 años. Como sucede con todos los AINES el riesgo de efectos secundarios en pacientes ancianos es mayor. Se recomienda utilizar la dosis de 50 mg/día, dado que la vida media en plasma es más prolongada y la depuración plasmática menor. El uso concomitante con heparina de bajo peso molecular no mostró efectos en la coagulación; sin embargo, los pacientes que reciben adicionalmente otra terapia que 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, estrabismo, sequedad de boca, erupción cutánea, prurito, hipotensión, visión borrosa, fatiga, palpitaciones, flatulencia y gastritis. Raras (0.01 a 0.1%): parestias, 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 matotrexato (≥15 mg/semana) incrementan la hematotoxicidad por una disminución en la depuración renal. Puede incrementar los efectos tóxicos de las hidantoínas 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 cardíacos 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 CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** En animales, las secuelas sobre el feto se manifestaron con dosis altas. STADIUM® puede bloquear las contracciones uterinas y retardar el parto. Puede inducir constricción intrauterina o cierre del conducto arterioso, conduciendo a la HTA neonatal y a la insuficiencia respiratoria. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Stadium® Tabletas. Dosis: 1 tableta de 25 mg cada 6-8 horas sin exceder la dosis diaria de 75 mg. Si es necesario se puede administrar una segunda tableta 1 hora después de la primera toma. En ancianos (> 65 años) se recomienda 1/4 tableta (12.5 mg) cada 6 horas, es decir 50 mg como dosis total diaria. No debe administrarse a niños menores de 18 años. **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (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:** Grimmann, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Díez 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.- Pinteño 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, Rabañal Álvarez M. Dexketoprofeno Trometamol. Madrid: CHU. Juan Canalejo; 2007. 3.- Sánchez-Carpene 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.

EXCELENCIA ANALGÉSICA ○ SÓLO EL ENANTIÓMERO PURO 100% ACTIVO

sanfer®



Leucemia de manifestación aguda y las nuevas alternativas terapéuticas

Leukemia of acute presentation and the new therapeutic alternatives.

Alejandro Hernández-Martínez, Mabel Dahiana Roldán-Tabares, Laura Herrera-Almanza, Juan Diego Villegas-Alzate, Luis Felipe Álvarez-Hernández, Felipe Hernández-Restrepo, Lina María Martín-Sánchez

Resumen

La leucemia forma parte de un sinnúmero de malignidades hematológicas que afectan la diferenciación de los leucocitos en la médula ósea. Esta enfermedad se puede clasificar de acuerdo con las características morfológicas, cit químicas e inmunológicas que expresen los blastos. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad, como: anemia, trombocitopenia, dolores óseos, sangrado, procesos infecciosos, hepatoesplenomegalia, entre otros, son consecuencias del proceso de infiltración de los blastos en la médula ósea. La leucemia comprende un grupo heterogéneo de malignidades que representan un desafío diagnóstico y terapéutico, que a la larga generan un efecto biopsicosocial en las familias y los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Malignidades hematológicas; leucemia; bifenotípica.

Abstract

Leukemia is a part of a lot of hematologic malignancies that affect leukocyte differentiation in the bone marrow. This illness can be classified according to morphologic, cytochemical and immunological characteristics expressed by blast cells. Clinical manifestations, such as: anemia, thrombocytopenia, bone pains, bleeding, infectious processes, hepatoesplenomegalia, among others, are a consequence of blast cell infiltration processes in the bone marrow. Leukemia comprises a heterogeneous group of malignancies that represent a diagnostic and therapeutic challenge, which in the long term generates a biospsychosocial impact on families and patients.

KEYWORDS: Hematologic malignancies; Leukemia; Biphentotypic.

Universidad Pontificia Bolivariana,
Medellín, Colombia.

Recibido: 14 de septiembre 2018

Aceptado: 12 de octubre 2018

Correspondencia

Alejandro Hernández Martínez
alejo.hd@hotmai.com

Este artículo debe citarse como

Hernández-Martínez A, Roldán-Tabares MD, Herrera-Almanza L, Villegas-Alzate J y col. Leucemia de manifestación aguda y las nuevas alternativas terapéuticas. Med Int Méx. 2019 julio-agosto;35(4):553-563.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i4.2548>

ANTECEDENTES

La leucemia forma parte de un sinnúmero de malignidades hematológicas que afectan la diferenciación celular de los leucocitos mononucleares y de los polimorfonucleares que se desarrollan en la médula ósea, esta enfermedad puede clasificarse de acuerdo con las características morfológicas, citoquímicas e inmunológicas que expresen los blastos del paciente.¹ De acuerdo con estas características en 1995 el Grupo Europeo para la Clasificación Inmunológica de la Leucemia clasificó las leucemias como linfoides si afectan a los linfocitos, con linaje B o T, según el tipo de linfocito afectado o, por el contrario, si se afecta el progenitor mieloide común se denominó leucemia mieloide, con subtipos de presentación a monocito, eosinófilo, neutrófilo y basófilo; mientras que si se afectaba el componente mieloide y linfoide, se estaba ante una leucemia aguda bifenotípica.² De éstas, 75% corresponde a leucemia linfoide aguda, mientras que 20-25% a la leucemia mieloide aguda.³

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad, como anemia, trombocitopenia, dolores óseos, sangrado, procesos infecciosos, hepatoesplenomegalia, entre otros, son consecuencias del proceso de infiltración de los blastos en la médula ósea que corresponden a la primera sospecha clínica de esta enfermedad.⁴

El tratamiento de los pacientes con leucemia linfoide aguda depende del diagnóstico citogenético de la lesión, es decir, está adaptado al riesgo de cada uno. Entre ellos está el trasplante alogénico de médula ósea y tratamiento con quimioterapia que consta de tres fases, que son la inducción, consolidación y mantenimiento, con tratamientos que son, incluso, de dos años. Cada día se hacen investigaciones que desarrollan nuevos métodos terapéuticos, un claro ejemplo de esto es la inmunoterapia con células TCAR (*chimeric antigen receptor-modified T-cell*).^{5,6}

El propósito de este artículo es realizar una revisión del tratamiento actual y los nuevos tratamientos que están siendo desarrollados o implementados en esta materia.

Epidemiología

Las leucemias agudas representan alrededor de 10 a 15% de las malignidades hematológicas, tienen tasa de incidencia mundial aproximada de 6 por 100,000 habitantes por año. Se estima que en Colombia existen cerca de 497 casos por año. En la actualidad las leucemias son la primera causa de cáncer pediátrico, seguidas de las malignidades en el sistema nervioso central y los linfomas.⁵ La edad de manifestación varía según el tipo de leucemia, en el caso de la leucemia linfoide aguda que tiene tasa de incidencia de 1 a 1.5 por 100,000 personas, afecta con mayor frecuencia a niños, representa 25% de todas las enfermedades malignas en menores de 15 años.^{5,7,8} Mientras que a la leucemia mieloide aguda, que tiene tasa de incidencia de 2.7 por 100,000 personas, se le atribuyen dos rangos de manifestación, antes de los 2 años y después de los 15 años, afecta con menor frecuencia a los niños.^{7,8}

De acuerdo con la Sociedad Americana de Cáncer, se estima que en 2012 en Estados Unidos se diagnosticaron 19,800 pacientes con leucemia, la leucemia mieloide aguda fue más frecuente con 13,800, seguida de la leucemia linfoide aguda con 6000.⁸ Debido a los nuevos avances en cuanto al diagnóstico y tratamiento, la supervivencia de los pacientes con leucemia linfoide aguda ha aumentado de 10 a 90% desde el decenio de 1960 hasta la actualidad; no obstante, existe un grupo de pacientes que fracasan con el tratamiento, que varía de 10 a 20%.⁴

Aunque las malignidades hematológicas representan un desafío diagnóstico y terapéutico, también son de gran importancia



para la salud pública, debido a que la muerte en edades tempranas se ve afectada por indicadores de letalidad, como el estrato socioeconómico, tipo de tratamiento y acceso a los servicios de salud, que a la larga generan un efecto biopsicosocial en las familias y los niños afectados.⁵

Fisiopatología

La hematopoyesis es un proceso de división de los progenitores celulares en dos líneas: durante este proceso, pueden ocurrir mutaciones que, al acumularse, generan el amplio grupo de enfermedades conocido como leucemias agudas.⁸ Así, las células madre hematopoyéticas multipotenciales normalmente se diferencian en linaje mieloide o linfóide B o T a través de un proceso de maduración complejo que está influenciado por muchos factores de transcripción específicos, este proceso depende de los niveles de expresión de estos factores de transcripción y sus interacciones entre sí.⁹ Estudios moleculares han revelado que mutaciones específicas que afectan la activación de vías de señalización y la supervivencia celular están implicadas en la aparición de leucemia, donde prolifera una clona celular mutada.¹⁰

Leucemia mieloide aguda

Se han identificado anomalías citogenéticas recurrentes en la leucemia mieloide aguda, incluidas translocaciones que dan como resultado proteínas de fusión oncogénicas y variantes de número de copias cromosómicas, muchas de las cuales son de importancia pronóstica para los pacientes.¹¹ La investigación sobre el origen de la leucemia mieloide aguda sugiere que las mutaciones podrían clasificarse en dos grandes grupos: mutaciones que perjudican la diferenciación normal y mutaciones que aumentan la proliferación, deterioran la muerte celular o ambas.¹²

Aunque la exposición ambiental a radiación no se considera un factor predisponente para la aparición de este tipo de leucemia, la leucemia mieloide aguda puede resultar de una enfermedad hematológica previa o de terapias prescritas para tratar otras malignidades que dañan el ADN, pudiendo generar mutaciones en las células hematopoyéticas.¹³ Uno de estos mecanismos es el regulador negativo del ciclo celular CDKN2D, donde las proteínas de fusión de los receptores de ácido retinoico alfa (RAR α) se unen a la región promotora del gen del CDKN2D generando una expresión disminuida de este receptor en la leucemia promielocítica.¹⁴ Algunas de las mutaciones más comunes que predisponen a la aparición de leucemia mieloide aguda incluyen el gen TP53, así como otros genes mutados en líneas germinales, como CEBPA, ETV6, GATA2, RUNX1, TERC y TERT.¹³

Leucemia linfoblástica aguda

Anormalidades genéticas, como el cromosoma de Filadelfia, alteraciones similares a éste, hipodiploidía, reorganizamiento del gen MLL y amplificación intracromosomal del 21 se han vinculado con peor pronóstico en este tipo de leucemia.¹³ Otro mecanismo molecular para la aparición de la leucemia linfóide aguda es el gen de fusión PAX5-JAK2, de especial importancia en la leucemia linfoblástica aguda de células B, en la que la unión del PAX5, un programador transcripcional, y el JAK2, una proteína cinasa que activa una vía de señalización, generan alteración de la regulación celular y promueven la leucemiogénesis.¹⁵

Leucemia de linaje ambiguo

La diferenciación normal de las células progenitoras en un solo linaje específico es el resultado de la regulación exitosa a múltiples niveles de la expresión del factor de transcripción.¹⁶ La leucemia de linaje ambiguo probablemente surge de

la disregulación de los mecanismos que determinan la especificidad del linaje de las células, ya sea a través de interrupciones genéticas que ocurren en una secuencia temporal específica, o alteraciones epigenéticas.¹⁷

Si bien las mutaciones genéticas tienen claramente un papel clave en las leucemias agudas, la creciente evidencia indica que las alteraciones epigenéticas también contribuyen a la patogénesis de la enfermedad.¹⁸

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones que pueden tener inicialmente los pacientes con leucemia son amplias y, en su mayor parte, inespecíficas.⁸ La manifestación puede variar entre los pacientes pediátricos y los adultos; sin embargo, en algunos casos uno de los síntomas más comunes es la fiebre.¹⁹ Sin importar el tipo, es usual la aparición de fatiga, dolor, insomnio, pérdida de apetito, náuseas y vómito, estos dos últimos especialmente asociados con el inicio del tratamiento.²⁰ Además, una característica común son las manifestaciones ligadas con la afectación de la médula ósea, que genera la proliferación de blastos leucémicos, provocando síntomas constitucionales asociados con anemia, sangrados y moretones que pueden ser producto de la trombocitopenia.⁸ Además, algunos estudios reportan que 10-20% de los pacientes diagnosticados con algún tipo de leucemia muestran síntomas psicológicos, como ansiedad o depresión.²⁰

En términos clínicos, los pacientes que padecen leucemias de linaje ambiguo muestran la combinación habitual de insuficiencia de la médula ósea con fatiga, hemorragia e infecciones recurrentes debido a la anemia, trombocitopenia, leucocitos de bajo funcionamiento y la supresión inmunitaria que ocurre con la mayor parte de las leucemias,^{21,22} mientras que la insuficiencia respiratoria rápidamente progresiva es una ma-

nifestación que debe tenerse en cuenta en las etapas tempranas de la leucemia mieloide aguda, porque la leucostasis y la infiltración pulmonar leucémica pueden llevar a esta complicación antes del inicio de la quimioterapia.²³

Alternativas terapéuticas

Leucemia mieloide aguda

La leucemia mieloide aguda comprende diversas malignidades hematológicas heterogéneas que, al ser la segunda leucemia más común en adultos, principalmente en el adulto mayor, representa una afección muy importante que, al igual que todas las enfermedades existentes, debe tratarse adecuadamente.²⁴ El tratamiento convencional consta de dos fases: una de inducción y otra de tratamiento posterior a la remisión.²⁵ La leucemia mieloide aguda se relaciona con múltiples mutaciones, que pueden ayudar a establecer el pronóstico de cada uno de los pacientes.^{26,27} La Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN) recomienda que para la elección del tratamiento de cada paciente, se tengan en cuenta las mutaciones presentes en cada uno.²⁴ Además, se debe tener presente y dar el cuidado requerido a los pacientes con complicaciones secundarias a la enfermedad o a su tratamiento, como la disminución marcada de células sanguíneas, en la que los hemoderivados se convierten en nuestro mejor aliado.^{25,28} También en ellos debe vigilarse la existencia de fiebre, para iniciar de manera temprana la administración de antimicrobianos y así prevenir complicaciones infecciosas y la mortalidad asociada con éstas.²⁹

Terapia de inducción

En la elección de tratamiento es de vital importancia tener en cuenta la edad del paciente.²⁵ Los regímenes más prescritos de quimioterapia de inducción combinan antineoplásicos, como la citarabina con una antraciclina.³⁰



Terapia posremisión

Es importante continuar tratamiento luego de la remisión de la enfermedad, porque, en caso contrario, todos los pacientes tienen alto riesgo de recaída.²⁵ Para la elección del tratamiento, es de suma importancia la edad del paciente y las características citogenéticas y moleculares de la enfermedad.³¹

Recaídas

En los pacientes que experimentan recaídas, debe administrarse tratamiento de salvamento; debe tenerse en cuenta la duración de la primera remisión completa porque ésta nos da información de pronóstico, si es mayor de 12 meses puede afirmarse con cierto grado de certeza que es una recidiva sensible a fármacos y tiene la oportunidad de alcanzar remisión completa incluso con la terapia previa con la que se logró la remisión completa previa.²⁵ En caso contrario, es decir, los pacientes con recaída menor a 12 meses después de la primera remisión completa deben someterse a trasplante de médula ósea alogénico. En caso de que no se encuentre donante compatible por HLA (antígeno leucocitario humano) o que no sean aptos a trasplante alogénico de médula ósea, como la mayoría de los pacientes mayores de 60 años, deben considerarse los nuevos tratamientos.^{25,31}

Nuevos tratamientos

El descubrimiento de nuevas mutaciones ha impulsado el desarrollo de nuevas terapias, como los agentes capaces de inhibir proteínas mutantes, compuestos con objetivo epigenético, inhibidores de la proliferación celular, inhibidores de la proliferación celular, entre otros.^{25,30} Entre los nuevos compuestos, que tienen objetivo epigenético se encuentran la azacitidina, un agente desmetilador de aplicación subcutánea y bien tolerado, que no es curativo si se administra

en monoterapia.^{32,33} Sin embargo, en el estudio de Powers y su grupo se administró ese fármaco como terapia de salvamento en un paciente con leucemia mieloide aguda resistente luego de dos regímenes de inducción con quimioterapia que logró respuesta completa.³⁴

En el estudio realizado por Fenaux y su grupo, la azacitidina demostró incrementar la supervivencia y reducir morbilidades en pacientes con conteos de blastos en médula ósea entre 20 y 30%.³⁵ En el estudio de Lao y su grupo se evidenció que los pacientes mayores en tratamiento con azacitidina comparado con quimioterapia intensiva tuvieron menor número de hospitalizaciones y de episodios infecciosos.³⁶

Otro agente desmetilador es la dencitabina, que se está prescribiendo a adultos mayores que no son aptos para recibir los regímenes de quimioterapia intensiva, porque ha demostrado repercutir en la mortalidad, tiene tasas altas de respuesta parcial y completa, incluso en mayor grado que la quimioterapia intensiva en este grupo etario.³⁷ El gentuzumab es otro agente novedoso que puede ser útil en este contexto, es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el CD33 y un agente antineoplásico: N-acetil gamma caliqueamicina, aprobado por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) en 2017 para el tratamiento de leucemia mieloide aguda en monoterapia o en combinación con citarabina y daunorrubicina.³⁸ Gracias a la existencia del anticuerpo monoclonal, el fármaco actúa solo en aquellas células que expresen CD33, disminuyendo así la citotoxicidad en células sanas del paciente. El gentuzumab al agregarse al régimen estándar de quimioterapia en pacientes con leucemia mieloide aguda que no han recibido tratamiento previo ha demostrado ser seguro y eficaz.³⁹

Como se expresó anteriormente, los marcadores moleculares y características citogenéticas pue-

den dar la pauta para la elección del tratamiento, en vista de ello, la FDA en 2017 también aprobó la administración de midostaurina para la mutación FLT-3 y el enasidenib para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda con CPX-351, leucemia mieloide aguda resistente con mutación de isocitrato deshidrogenasa.⁴⁰

Leucemia linfóide aguda

Debido a que la leucemia linfóide aguda es una enfermedad heterogénea con muchos subtipos distintos, no existe un enfoque uniforme para la terapia antileucémica.⁴¹ Cada vez más, el tratamiento está dirigido a subgrupos biológicamente distintos, generalmente, basado en el patrón citogenético. El tratamiento contra la leucemia linfóide aguda consiste en regímenes que constan de varias fases: inducción, consolidación intensificada, mantenimiento y profilaxis del sistema nervioso central.^{41,42}

Fase de inducción

Fase inicial del tratamiento cuyo objetivo es alcanzar la remisión completa, traducida en la erradicación de > 99% de las células leucémicas iniciales, conseguir < 5% de blastos (o ambos) y restaurar la hematopoyesis normal.^{41,43} Por lo general implica la administración semanal de vincristina durante tres a cuatro semanas, corticoesteroides diarios (prednisona, prednisolona o dexametasona) y asparaginasa.⁴⁴ En el contexto de los pacientes con cromosoma Filadelfia, se ha observado mejor pronóstico cuando se prescribe tratamiento de inducción con los inhibidores de tirosina cinasa, como el imitinib o dasatinib junto con el agente quimioterapéutico.^{45,46}

Terapia de intensificación

Comprende la administración de un tratamiento intensivo inmediatamente tras finalizar la inducción, que puede durar cuatro a ocho meses, su

objetivo es erradicar las células leucémicas residuales que han sido resistentes al tratamiento de inducción, contribuyendo con ello a disminuir el riesgo de recaída.^{43,47} Los regímenes a menudo incluyen: citarabina, metotrexato, antraciclinas, ciclofosfamida y etopofosfamida.⁴⁷

Mantenimiento

Los pacientes con leucemia linfóide aguda por el riesgo de padecer enfermedad mínima residual requieren tratamientos cuya duración debe ser de 2 a 2.5 años para detectar y evitar recaídas.^{48,49} El tratamiento estándar de mantenimiento es ambulatorio y consiste en la administración de 6-mercaptopurina a diario, metotrexato semanal y vincristina periódica.^{48,49}

Las terapias de mantenimiento deben adaptarse a los subtipos inmunológicos de leucemia linfóide aguda. Por ejemplo, en la tipo B madura, no se requiere mantenimiento en general, mientras que en la de linaje T y B, la terapia de mantenimiento es necesaria. Asimismo, en la leucemia linfóide aguda con cromosoma Filadelfia positiva, el mantenimiento debe incluir un inhibidor de la tirosina cinasa BCR/ABL.⁵⁰

Profilaxis del sistema nervioso central

Si no se realiza terapia profiláctica dirigida al sistema nervioso central, alrededor de 30% de los adultos con leucemia linfóide aguda padecerán leucemia del sistema nervioso central, puesto que las células que sobrevivan allí pueden convertirse en un foco para una posterior recaída sistémica.^{49,50} Para evitar esto, debe darse tratamiento que no se vea afectado por la barrera hemato-encefálica, como las punciones lumbares frecuentes con quimioterapia intratecal, radioterapia craneana y la terapia sistémica a dosis altas de metotrexato o combinaciones con arabinósido de citosina, glucocorticoides o ambos.^{43,50}



Trasplante hematopoyético

El trasplante hematopoyético es parte esencial del tratamiento de los pacientes con leucemia linfocítica aguda, indicado en los pacientes con criterios de muy alto riesgo y los que sufren recaídas o positividad de la enfermedad mínima residual. En términos generales, las indicaciones de este tratamiento se enumeran en el **Cuadro 1**.^{43,51,52}

Nuevos tratamientos

Los tratamientos inmunodirigidos con anticuerpos monoclonales o células T activadas han demostrado efectos antitumorales alentadores en pacientes con leucemia linfocítica aguda.^{53,54} Los anticuerpos monoclonales dirigidos a los antígenos específicos de las células leucémicas se ligan a un agente quimioterapéutico que solo se administra a las células tumorales que expresan el antígeno específico, lo que permite la exposición mínima del tejido normal a la quimioterapia y reduce los efectos secundarios tóxicos.^{53,55} Ejemplo de estos nuevos tratamientos son el rituximab y ofatumumab, anticuerpos monoclonales anti-CD20 o los anticuerpos monoclonales contra CD22 vinculados con agentes, como caliqueamicina o epratuzumab en la leucemia linfocítica aguda recurrente.^{50,55} Otro agente aprobado por la FDA es la inotuzumab que parece tener un papel importante en el tratamiento de las recaídas de leucemia

linfocítica aguda, ya sea como primera línea o en combinación con binatumumab.^{53,55,56}

Asimismo, se habla mucho de los *chimeric antigen receptor modified T cells* (CAR-T cells por sus siglas en inglés), que son específicos para linfocitos B CD19+.^{43,50} Se trata de linfocitos T del paciente a los que se les induce la expresión de un receptor antigénico quimérico que incluye un anticuerpo anti-CD19 unido a un dominio de señal intracelular en el linfocito T.⁵⁵ Una vez que los linfocitos se infunden al paciente, este dominio coestimulador activa al linfocito T para que ataque a las células leucémicas CD19+ y las lisen.⁵⁵ Los resultados publicados por el grupo de Grupp en Filadelfia describen un total de 27 remisiones completas de 30 pacientes que habían sido previamente tratados.^{43,55,57} A los seis meses de iniciar el tratamiento, 68% de los pacientes continuaba en remisión.⁴³ Sin embargo, este tratamiento y su relación riesgo-beneficio deben estudiarse más ampliamente debido a que la terapia con células CAR-T puede ser sumamente tóxica; provocando el síndrome de liberación de citocinas.⁵⁰

Otros investigadores le han dado otro enfoque al tratamiento. Por ejemplo, en la leucemia linfocítica aguda, el microambiente de la médula ósea proporciona señales de crecimiento y supervivencia que pueden conferir resistencia a la quimioterapia.⁵⁸ El factor estimulante de colonias

Cuadro 1. Indicaciones para el trasplante hematopoyético en pacientes con leucemia linfocítica aguda

1. No remisión completa citomorfológica tras la inducción A (día +33), confirmada por citometría de flujo.
2. Enfermedad mínima residual (EMR) > 1% tras la inducción A (día +33) y EMR > 0.1% en el día +78 (previo a la consolidación) o al bloque AR-1.
3. En t(4;11) con enfermedad mínima residual > 0.1% en el día +78 (previo a bloque AR-1).
4. En hipodiploidía (< 44 cromosomas) con enfermedad mínima residual > 0.1% en el día +78 (previo a bloque AR-1).
5. En LLA-T con mala respuesta a prednisona y con enfermedad mínima residual > 0.1% en el día +78 (previo al bloque AR-1).
6. En pacientes de alto riesgo, si la enfermedad mínima residual es persistentemente positiva > 0.01% (tras tercer bloque AR-3).
7. Pacientes menores de seis meses con reordenamiento del gen MLL e hiperleucocitosis (> 300 x 10⁹/L).
8. Pacientes con recaída medular temprana (previa a seis meses tras finalización del tratamiento).
9. Recaída combinada o extramedular en los 18 meses desde el diagnóstico.

de granulocitos (G-CSF) inhibe potentemente la linfopoyesis dirigiéndose a las células del estroma que comprenden el nicho linfoide en la médula ósea. Un estudio realizado por Uy y su grupo, publicado en 2015, mostró que, de 13 pacientes tratados, 3 lograron la remisión completa para una tasa de respuesta global de 23%.⁵⁸ Sin embargo, en la mayor parte de los pacientes con leucemia linfoide aguda recidivante/resistente, la expresión de estos genes se suprimió marcadamente al inicio del estudio.⁵⁸

Leucemia aguda de linaje ambiguo

Existen varias opciones al momento de prescribir un tratamiento, pero al ser la incidencia de esta enfermedad tan baja, es difícil lograr un consenso sobre cuál es la estrategia más apropiada al tratar a estos pacientes. Hoy día el método al que más se recurre es la quimioterapia.²²

En estos casos es importante tener en cuenta si el paciente tiene o no anomalía del cromosoma Filadelfia. Si el estudio citogenético arroja como resultado que no hay anomalía, los expertos sugieren realizar el enfoque teniendo en cuenta la edad del paciente. En menores de 40 años se prescribe terapia de inducción con un régimen compuesto por: vincristina, esteroides y asparaginasa durante tres a cuatro semanas en dosis pediátricas.⁵⁹ En estos pacientes debe obtenerse una muestra de médula ósea al comienzo del tratamiento para determinar si éste está cumpliendo con los objetivos planteados y también para detectar enfermedad mínima residual.⁶⁰ Para los pacientes mayores de 40 años el régimen prescrito es el mismo, solo que en dosis de adultos, con el que se alcanza en 80% de los casos la remisión completa, según reportes de la bibliografía.^{61,62}

Por el contrario, si el análisis citogenético determina que el paciente tiene cromosoma Filadelfia positivo, el abordaje principal es por medio de

quimioterapia, adicionándole imatinib porque, según reportes de la bibliografía, con este medicamento en específico se ha visto un efecto positivo en la supervivencia de los pacientes.⁶³

En cuanto al trasplante de células hematopoyéticas, idealmente debe realizarse en pacientes que ya alcanzaron la remisión total luego de la fase de quimioterapia.⁶⁴ Sin embargo, no todos los pacientes cumplen con los criterios para someterse al procedimiento mencionado, por lo que, en estos casos, los expertos recomiendan prescribir esquema de quimioterapia de consolidación teniendo en cuenta la edad de los pacientes, pues se ha visto que en pacientes jóvenes (menores de 35 años) el efecto en la supervivencia del trasplante de células hematopoyéticas es mayor, pero en mayores no se diferencia de la quimioterapia.⁶⁵

CONCLUSIÓN

La leucemia comprende un grupo heterogéneo de malignidades hematológicas causadas por la alteración de la diferenciación y maduración de los leucocitos debido a mutaciones. Según el Grupo Europeo para la Clasificación Inmunológica de la Leucemia se clasifican en linfoide, mieloide o de linaje ambiguo, según la célula progenitora afectada.

La leucemia linfoide aguda afecta con mayor frecuencia a los niños, mientras que la leucemia mieloide aguda afecta con mayor frecuencia a los adultos.

El cuadro clínico suele ser muy heterogéneo; sin embargo, entre los síntomas más comunes encontramos fatiga, dolor, insomnio, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, sangrados, hematomas e infecciones recurrentes.

El tratamiento de las leucemias agudas requiere un manejo integral, que proporcione tratamiento



y prevención de las complicaciones relacionadas con la enfermedad por sí misma o con su tratamiento, donde es clave el papel de los hemoderivados y la profilaxis de infecciones.

Para la elección del tratamiento más adecuado, ya sea durante la fase de inducción, de mantenimiento o salvamento, es de vital importancia tener siempre presente la edad del paciente, antecedentes patológicos y las características citogenéticas y moleculares, porque gracias al descubrimiento de nuevas mutaciones, se han podido desarrollar nuevos tratamientos, que en muchas ocasiones permiten realizar una terapia dirigida para afectar el menor número de células sanas del individuo y, por ende, son mucho mejor toleradas. Algunas de estas terapias luego de ser estudiadas fueron aprobadas recientemente por la FDA para el tratamiento de pacientes.

REFERENCIAS

- Bachir F, Zerrouk J, Howard SC, Graoui O, Lahjouji A, Hessissen L, et al. Outcomes in patients with mixed phenotype acute leukemia in Morocco. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36(6):e392-7. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31828e54a5.
- Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995; 9(10):1783-6.
- Villalba C, Martínez P, Acero H. Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes pediátricos con leucemias agudas en la Clínica Universitaria Colombia. Serie de casos 2011-2014. *Pediatría* 2016;49(1):17-22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcpe.2016.01.002>
- Lassaletta A. Leucemias. *Leucemia linfoblástica aguda. Pediatr Integral* 2016;XX(6):380-89.
- Vera AM, Pardo C, Duarte MC, Suárez A. Análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología. *Biomédica* 2012;32(3):355-364. DOI: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v32i3.691>
- Yang H, Huang S, Zhu CY, Gao L, Zhu HY, Lv N, et al. The superiority of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation over chemotherapy alone in the treatment of acute myeloid leukemia patients with mixed lineage leukemia (MLL) rearrangements. *Med Sci Monit* 2016. 4;22:2315-23.
- Doumbia M, Uwingabiye J, Bissan A, Rachid R, Benkirane S, Masrar A. Epidemiological, clinical, cytologic and immunophenotypic aspects of acute leukemia in children: the experience at the hematology laboratory of IBN SINA University Hospital Center. *Pan Afr Med J* 2016 Apr 28;23:258. DOI: 10.11604/pamj.2016.23.258.8396.
- Rose-Inman H, Kuehl D. Acute leukemia. *Emerg Med Clin North Am* 2014;32(3):579-96. DOI: 10.1016/j.emc.2014.04.004.
- Regalo G, Leutz A. Hacking cell differentiation: transcriptional rerouting in reprogramming, lineage infidelity and metaplasia. *EMBO Mol Med* 2013;5(8):1154-64. DOI: 10.1002/emmm.201302834.
- Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2015;121(15):2517-28. DOI: 10.1002/cncr.29383
- Jan M, Majeti R. Clonal evolution of acute leukemia genomes. *Oncogene* 2012;32:135-140. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/onc.2012.48>
- Gilliland DG, Jordan CT, Felix CA. The molecular basis of leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004:80-97. DOI: 10.1182/asheducation-2004.1.80
- Juliusson G, Hough R. Leukemia. *Prog Tumor Res* 2016;43:87-100. doi: 10.1159/000447076
- Wang Y, Jin W, Jia X, Luo R, Tan Y, Zhu X, et al. Transcriptional repression of CDKN2D by PML/RAR α contributes to the altered proliferation and differentiation block of acute promyelocytic leukemia cells. *Cell Death Dis* 2014;5:e1431. DOI: 10.1038/cddis.2014.388.
- Schinnerl D, Fortschegger K, Kauer M, Marchante JR, Kofler R, Den Boer ML, et al. The role of the Janus-faced transcription factor PAX5-JAK2 in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;125(8):1282-91. DOI: 10.1182/blood-2014-04-570960.
- De Obaldia ME, Bell JJ, Wang X, Harly C, Yashiro-Ohtani Y, DeLong JH, et al. T cell development requires constraint of the myeloid regulator C/EBP- α by the Notch target and transcriptional repressor Hes1. *Nat Immunol* 2013;14(12):1277-84. DOI: 10.1038/ni.2760.
- Li S, Garrett-Bakelman FE, Chung SS, Sanders MA, Hricik T, Rapaport F, et al. Distinct evolution and dynamics of epigenetic and genetic heterogeneity in acute myeloid leukemia. *Nat Med* 2016;22(7):792-9. DOI: 10.1038/nm.4125
- Figuerola ME, Lugthart S, Li Y, Eipelinck-Verschueren C, Deng X, Christos PJ, et al. DNA methylation signatures identify biologically distinct subtypes in acute myeloid leukemia. *Cancer Cell* 2010;17(1):13-27. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.11.020.
- Davis AS, Viera AJ, Mead MD. Leukemia: an overview for primary care. *Am Fam Physician* 2014;89(9):731-8.
- Albrecht TA. Physiologic and psychological symptoms experienced by adults with acute leukemia: an integrative literature review. *Oncol Nurs Forum* 2014;41(3):286-95. DOI: 10.1188/14.ONF.286-295.
- Weir EG, Ali Ansari-Lari M, Batista DA, Griffin CA, Fuller S, Smith BD, et al. Acute bilineal leukemia: a rare disease

- with poor outcome. *Leukemia* 2007;21(11):2264-70. DOI: 10.1038/sj.leu.2404848
22. Khan M, Siddiqi R, Naqvi K. An update on classification, genetics, and clinical approach to mixed phenotype acute leukemia (MPAL). *Ann Hematol* 2018 Jun;97(6):945-953. DOI: 10.1007/s00277-018-3297-6.
 23. Moreau AS, Lengline E, Seguin A, Lemiale V, Canet E, Raffoux E, et al. Respiratory events at the earliest phase of acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2014;55(11):2556-63. DOI: 10.3109/10428194.2014.887709.
 24. Bell JA, Galaznik A, Huelin R, Stokes M, Guo Y, Fram RJ, et al. Effectiveness and safety of therapeutic regimens for elderly patients with acute myeloid leukemia: A systematic literature review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018;18(7):e303-e14. DOI: 10.1016/j.clml.2018.05.003.
 25. Marcucci G, Bloomfield CD. Leucemia mieloide aguda. En: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2014.
 26. Zhang X, Shi J, Zhang J, Yang X, Zhang G, Yang S, et al. Clinical and biological implications of IDH1/2 in acute myeloid leukemia with DNMT3A(mut). *Cancer Manag Res* 2018;10:2457-66. DOI: 10.2147/CMAR.S157632.
 27. Yang X, Shi J, Zhang X, Zhang G, Zhang J, Yang S, et al. Biological and clinical influences of NPM1 in acute myeloid leukemia patients with DNMT3A mutations. *Cancer Manag Res* 2018;10:2489-97. DOI: 10.2147/CMAR.S166714.
 28. Cannas G, Fattoum J, Boukhit M, Thomas X. Economic analysis of blood product transfusions according to the treatment of acute myeloid leukemia in the elderly. *Transfus Clin Biol* 2015;22(5-6):341-7. DOI: 10.1016/j.tracli.2015.06.249.
 29. Cho SY, Lee DG, Choi SM, Choi JK, Lee HJ, Kim SH, et al. Posaconazole for primary antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome during remission induction chemotherapy: a single-centre retrospective study in Korea and clinical considerations. *Mycoses* 2015;58(9):565-71. DOI: 10.1111/myc.12357.
 30. Gupta N, Miller A, Gandhi S, Ford LA, Vigil CE, Griffiths EA, et al. Comparison of epigenetic versus standard induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia patients ≥ 60 years old. *Am J Hematol* 2015;90(7):639-46. DOI: 10.1002/ajh.24016.
 31. Griffin PT, Komrokji RS, De Castro CM, Rizzieri DA, Melchert M, List AF, et al. A multicenter, phase II study of maintenance azacitidine in older patients with acute myeloid leukemia in complete remission after induction chemotherapy. *Am J Hematol* 2015;90(9):796-9. DOI: 10.1002/ajh.24087
 32. Tombak A, Uçar MA, Akdeniz A, Tiftik EN, Gören Şahin D, Akay OM, et al. The role of azacitidine in the treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia: results of a retrospective multicenter study. *Turk J Haematol* 2016;33(4):273-280. DOI: 10.4274/tjh.2015.0203.
 33. Müller-Tidow C, Tschanter P, Röllig C, Thiede C, Koschmieder A, Stelljes M, et al. Azacitidine in combination with intensive induction chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia: The AML-AZA trial of the Study Alliance Leukemia. *Leukemia* 2016;30(3):555-61. DOI: 10.1038/leu.2015.306.
 34. Powers HR, Bachar M, Savage N, Toscano M, Dainer PM. Azacitidine as salvage therapy for acute myeloid leukemia in a severely ill patient. *Hematol Rep* 2014;6(3):5516. DOI: 10.4081/hr.2014.5516.
 35. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28(4):562-9. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.8329.
 36. Lao Z, Yiu R, Wong GC, Ho A. Treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia with azacitidine results in fewer hospitalization days and infective complications but similar survival compared with intensive chemotherapy. *Asia Pac J Clin Oncol* 2015;11(1):54-61. DOI: 10.1111/ajco.12331.
 37. Nieto M, Demolis P, Béhanzin E, Moreau A, Hudson I, Flores B, et al. The European Medicines Agency Review of Decitabine (Dacogen) for the Treatment of Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Oncologist* 2016;21(6):692-700. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0298.
 38. Jen EY, Ko CW, Lee JE, Del Valle PL, Aydanian A, Jewell C, et al. FDA approval: gemtuzumab ozogamicin for the treatment of adults with newly diagnosed CD33-positive acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2018;24(14):3242-46. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3179.
 39. Lambert J, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase 3 ALFA-0701 trial. *Haematologica* 2018. DOI: 10.3324/haematol.2018.188888.
 40. Davis JR, Benjamin DJ, Jonas BA. New and emerging therapies for acute myeloid leukaemia. *J Investig Med* 2018. DOI: 10.1136/jim-2018-000807.
 41. Larson RA. Acute lymphoblastic leukemia. En: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, et al, editors. *Williams Hematology*, 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
 42. Baljevic M, Jabbour E, O'Brien S, Kantarjian HM. Acute lymphoblastic leukemia. En: Kantarjian HM, Wolff RA, editors. *The MD Anderson Manual of Medical Oncology*, 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2016.
 43. *Pediatria-Integral-XX-06_WEB.pdf* [Internet]. [citado el 13 de agosto de 2018]. Disponible en: http://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/09/Pediatria-Integral-XX-06_WEB.pdf#page=32
 44. Angiolillo AL, Schore RJ, Devidas M, Borowitz MJ, Carroll AJ, Gastier-Foster JM, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of calaspargase pegol *Escherichia*



- coli* L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia: results from Children's Oncology Group Study AALL07P4. *J Clin Oncol* 2014 1;32(34):3874-82. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.5763. 2
45. Ribera JM, Oriol A, González M, Vidriales B, Brunet S, Esteve J, et al. Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial. *Haematologica* 2010;95(1):87-95. DOI: 10.3324/haematol.2009.011221.
 46. Slayton WB, Schultz KR, Kairalla JA, Devidas M, Mi X, Pulsipher MA, et al. Dasatinib plus intensive chemotherapy in children, adolescents, and young adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0622. *J Clin Oncol* 2018;36(22):2306-2314. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.7228.
 47. Lauer SJ, Shuster JJ, Mahoney DH Jr, Winick N, Toledano S, Munoz L, et al. A comparison of early intensive methotrexate/mercaptopurine with early intensive alternating combination chemotherapy for high-risk B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group phase III randomized trial. *Leukemia* 2001;15(7):1038-45.
 48. Michallet AS, Lebras L, Coiffier B. Maintenance therapy in diffuse large B-cell lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2012;24(5):461-5. DOI: 10.1097/CCO.0b013e3283562036.
 49. Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2015;62(1):61-73.
 50. Hoelzel D. Acute lymphoid leukemia. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017.
 51. Schrauder A, Reiter A, Gadner H, Niethammer D, Klingebiel T, Kremens B, et al. Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: results from ALL-BFM 90 and 95. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5742-9.
 52. Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, Nachman JB, Delaat C, Ettinger LJ, et al. Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2008;111(5):2548-55.
 53. Tvito A, Rowe JM. Inotuzumab ozogamicin for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opin Biol Ther* 2017;17(12):1557-1564. DOI: 10.1080/14712598.2017.1387244.
 54. Wu J, Fu J, Zhang M, Liu D. Blinatumomab: a bispecific T cell engager (BiTE) antibody against CD19/CD3 for refractory acute lymphoid leukemia. *J Hematol Oncol* 2015;8:104. DOI: 10.1186/s13045-015-0195-4.
 55. Sikaria S, Aldoss I, Akhtari M. Monoclonal antibodies and immune therapies for adult precursor B-acute lymphoblastic leukemia. *Immunol Lett* 2016;172:113-23. DOI: 10.1016/j.imlet.2016.02.014.
 56. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016;375(8):740-53.
 57. Maude SL, Teachey DT, Porter DL, Grupp SA. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;125:4017-23.
 58. Uy GL, Hsu YM, Schmidt AP, Stock W, Fletcher TR, Trinkaus KM, et al. Targeting bone marrow lymphoid niches in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2015;39(12):1437-42. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.09.020.
 59. Dinndorf PA, Gootenberg J, Cohen MH, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: pegaspargase (oncaspar) for the first-line treatment of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Oncologist* 2007;12(8):991-8.
 60. Brüggemann M, Schrauder A, Raff T, Pfeifer H, Dworzak M, Ottmann OG, et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. *Leukemia* 2010;24(3):521-35. DOI: 10.1038/leu.2009.268.
 61. Storrington JM, Minden MD, Kao S, Gupta V, Schuh AC, Schimmer AD, et al. Treatment of adults with BCR-ABL negative acute lymphoblastic leukaemia with a modified paediatric regimen. *Br J Haematol* 2009;146(1):76-85. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07712.x.
 62. Stock W, Johnson JL, Stone RM, Kolitz JE, Powell BL, Wetzler M, et al. Dose intensification of daunorubicin and cytarabine during treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Cancer and Leukemia Group B Study 19802. *Cancer* 2013;119(1):90-8. DOI: 10.1002/cncr.27617.
 63. Shimizu H, Yokohama A, Hatsumi N, Takada S, Handa H, Sakura T, et al. Philadelphia chromosome-positive mixed phenotype acute leukemia in the imatinib era. *Eur J Haematol* 2014;93(4):297-301. DOI: 10.1111/ejh.12343.
 64. Munker R, Brazauskas R, Wang HL, de Lima M, Khoury HJ, Gale RP, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mixed phenotype acute leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(6):1024-1029. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.02.013.
 65. Gupta V, Richards S, Rowe J; Acute Leukemia Stem Cell Transplantation Trialists' Collaborative Group. Allogeneic, but not autologous, hematopoietic cell transplantation improves survival only among younger adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission: an individual patient data meta-analysis. *Blood* 2013;121(2):339-50. DOI: 10.1182/blood-2012-07-445098.



Flucogrel

Flujo continuo

En el manejo y prevención de eventos aterotrombóticos

SALVAVIDAS



↑
Cerebro

↓
Corazón

FLUC-01A-17

Revisar IPP:



↓
Extremidades

Senosiain®



Consenso mexicano en el manejo clínico de la hidradenitis supurativa

Mexican consensus on the clinical management of hidradenitis suppurativa.

Lorena Estrada-Aguilar,¹ Roberto Arenas-Guzmán,² Linda García-Hidalgo,³ José Arturo Martínez-Orozco,⁴ A Yaelín Morales-Miranda,⁵ José Luis Rocha-Ramírez,⁶ Liliana G Serrano-Jean,⁶ Jesús Tapia-Jurado,⁷ Armando Valdés-Rodríguez,¹ Alberto Vielma-Valdés,³ Guadalupe Villanueva-Quintero⁸

Resumen

ANTECEDENTES: La hidradenitis supurativa es una enfermedad inflamatoria, crónica y recurrente con gran repercusión en la calidad de vida de los pacientes, específicamente en los aspectos psicológicos y sexuales, así como también en la productividad laboral.

OBJETIVO: Generar un documento de consenso sobre el manejo clínico de los pacientes con hidradenitis supurativa en México que sirva para homologar el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

MÉTODO: Se convocó a un grupo multidisciplinario (dermatólogos, ginecólogos, cirujanos, infectólogos, proctólogos) para analizar la evidencia en el tratamiento integral de la hidradenitis supurativa (calidad de vida, clinimetría, diagnóstico y tratamiento), localizada mediante una revisión sistemática de la bibliografía. El grupo discutió sobre los temas y se generaron las recomendaciones por acuerdo unánime de los participantes.

RESULTADOS: Con frecuencia los pacientes con hidradenitis supurativa pueden tardar mucho tiempo en obtener el diagnóstico y manejo correctos, principalmente debido a la falta de evidencia sobre la enfermedad, así como a la falta de criterios para referir al paciente con un especialista. Se emitieron 22 recomendaciones para el tratamiento de pacientes con hidradenitis supurativa, que comprenden el diagnóstico, estadificación y clinimetría, así como el manejo clínico en el primer, segundo y tercer nivel de atención.

CONCLUSIONES: Se emitieron las recomendaciones con base en la mejor evidencia disponible, así como la experiencia del grupo multidisciplinario de expertos en el tratamiento de hidradenitis supurativa.

PALABRAS CLAVE: Hidradenitis supurativa; calidad de vida; cirugía.

Abstract

BACKGROUND: Hidradenitis suppurativa is an inflammatory, chronic and recurrent disease with a high impact on patients quality of life, specifically in psychological and sexual aspects, as well as in labor productivity.

OBJECTIVE: To generate a consensus document on the clinical management of patients with hidradenitis suppurativa in Mexico, that serves to standardize the diagnosis and treatment of these patients.

METHOD: A multidisciplinary group was convened (dermatologists, gynecologists, surgeons, infectologists, proctologists) to analyze the evidence on the integral treatment of hidradenitis suppurativa (quality of life, clinimetry, diagnosis and treatment), located through a systematic review of the literature. The group discussed the issues and the recommendations were generated by unanimous agreement of the participants.

RESULTS: Frequently, patients with hidradenitis suppurativa can take a long time to obtain the correct diagnosis and management, mainly due to the lack of evidence about the disease, as well as the lack of criteria to refer the patient to a specialist. Twenty-two recommendations were issued for the treatment of patients with hidradenitis suppurativa, which include diagnosis, staging and clinimetry, as well as clinical management in the first, second and third levels of care.

CONCLUSIONS: The recommendations were issued based on the best available evidence, as well as the experience of the multidisciplinary group of experts in the treatment of hidradenitis suppurativa.

KEYWORDS: Hidradenitis suppurativa; Quality of life; Surgery.

¹ Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, Ciudad de México, México.

² Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

³ Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Dr. Salvador Zubirán INCMN-SZ, Ciudad de México.

⁴ Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) Dr. Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México.

⁵ Unidad de Especialidades Médicas, SEDENA, Ciudad de México.

⁶ Hospital San Ángel Inn, Ciudad de México.

⁷ Academia Mexicana de Cirugía.

⁸ Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: 30 de enero 2019

Aceptado: 17 de febrero 2019

Correspondencia

Lorena Estrada Aguilar
lorenaestradaaguilar@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como

Estrada-Aguilar L, Arenas-Guzmán R, García-Hidalgo L, Martínez-Orozco JA y col. Consenso mexicano en el manejo clínico de la hidradenitis supurativa. Med Int Méx. 2019 julio-agosto;35(4):564-584.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i4.2909>



ANTECEDENTES

En todo el mundo se han creado diversas organizaciones que estudian la hidradenitis suppurativa, entre ellas, *Hidradenitis Suppurativa Foundation*, *Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundation*, *The HS Trust*, *British Skin Foundation*, *European Hidradenitis Suppurativa Foundation* y en España la Asociación de Enfermos de Hidrosadenitis (ASENDHI), que ha publicado la iniciativa HERCULES (iniciativa estratégica en hidradenitis suppurativa). Consultamos las recomendaciones y los métodos propuestos en estas asociaciones para la atención de los enfermos con hidradenitis suppurativa.

La hidradenitis suppurativa, conocida también como acné inverso, enfermedad de Verneuil o apocrinitis, es una enfermedad inflamatoria, crónica y recurrente que se manifiesta principalmente en las zonas intertriginosas del cuerpo y se distingue por nódulos subcutáneos, abscesos dolorosos, fístulas y cicatrices hipertróficas.^{1,2} Estas lesiones se localizan predominantemente en las axilas, la región inguinal y perianal o perigenital, la región glútea y en las zonas inframamarias (esto último en las mujeres).³

Esta enfermedad se distingue por cuatro componentes fundamentales: a) oclusión folicular, b) inflamación, c) alteraciones inmunológicas y d) infecciones polimicrobianas,⁴ por lo que la atención del paciente con hidradenitis suppurativa debe considerar estas características patogénicas para el manejo clínico integral.⁵ La oclusión folicular es la principal característica clínica reportada en la bibliografía. En las etapas tempranas de la enfermedad se desarrolla una perifoliculitis linfocítica, hiperqueratosis folicular, específicamente infundibular, seguida de la ruptura de la estructura folicular.^{6,7}

Casi un tercio de los pacientes con hidradenitis suppurativa tienen antecedentes familiares porque

se hereda de manera autosómica dominante.¹ Se ha reportado que incluso 34% de los familiares en primer orden de los que sufren esta enfermedad pueden llegar a padecerla. En un estudio realizado en la unidad de proctología del servicio de gastroenterología en el Hospital General de México, realizado mediante la revisión de 12,689 expedientes, se encontraron 15 casos de hidradenitis suppurativa, es decir, una prevalencia de 1 en cada 846 pacientes (0.12%), valor menor al reportado en otros estudios previos.⁸ Las mujeres tienen mayor probabilidad de padecer esta afección después de la pubertad.⁹

Las comorbilidades reportadas con más frecuencia en la bibliografía son la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus.³ Sin embargo, también se reportan con menos frecuencia las espondiloartropatías, dislipidemia, reacciones alérgicas de hipersensibilidad, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de ovario poliquístico, dependencia de drogas, hipertensión, linfoma y enfermedad tiroidea, la enfermedad de Crohn –con la que se comparten muchas características y puede ser confundida con hidradenitis suppurativa –, la espondilitis anquilosante y también se ha descrito anemia como complicación de la enfermedad atribuida al proceso inflamatorio de la hidradenitis suppurativa que se agrava por la pérdida de sangre a través de las lesiones fistulares, que pueden generar el agotamiento que se reporta en diversos estudios.^{3,10-14}

En los pacientes con hidradenitis suppurativa, existe alta prevalencia de infecciones por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulans* negativos y *Corynebacterium* sp. Asimismo, *Propionibacterium acnes* fue otra especie localizada como biopelícula en los folículos del cabello y tractos sinusales de las lesiones.¹⁵ Además, existen hallazgos crecientes que sugieren una respuesta inmunológica disfuncional en el sistema innato y en el adaptativo.¹⁶

En un estudio de casos y controles se identificaron cinco tipos de microbiomas en pacientes con hidradenitis supurativa (87% de ellos con escala II de Hurley): *Corynebacterium* (tipo I), *Acinetobacter* y *Moraxella* (tipo II), *Staphylococcus epidermidis* (tipo III), *Porphyromonas* y *Peptoniphilus* (tipo IV), *Propionibacterium acnes* (tipo V). Los microbiomas que más predominaron son I y IV. Este último no se detectó en controles sanos. Además, se detectó más *Propionibacterium* en los controles sanos, lo que sugiere que esta bacteria desempeña una función en la patogénesis de dicha enfermedad.¹⁷ Este hallazgo no revela las susceptibilidades antibióticas de los microorganismos evaluados ni la cuenta bacteriana, solo la existencia o no de material genético, por tanto, esta evidencia no tiene relevancia clínica o terapéutica porque sólo sugiere una vía de patogénesis enfocada a las bacterias y el huésped.

La severidad de la enfermedad se relaciona con el sexo masculino, el índice de masa corporal, el número de cajetillas de cigarro consumidas por año y la ubicación de las lesiones (las axilas, la región perianal e inframamaria son las de mayor severidad).¹⁸

El efecto económico en el manejo clínico de la hidradenitis supurativa es un tema relevante debido a que hay estudios que indican que el tratamiento de la enfermedad representa mayor costo por consultas, ingresos a urgencias, ingreso hospitalario y cirugías, en comparación con otras enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias, como psoriasis.^{19,20}

Debido a la apariencia, topografía, dolor y mal olor de las lesiones, los pacientes con hidradenitis supurativa sufren efectos considerables en diversos aspectos en su calidad de vida,^{21,22} como la salud sexual,²¹ salud mental²³ y productividad laboral.²⁴ Además, el diagnóstico de estos pacientes puede tardar años, lo que implica retraso en el acceso al tratamiento adecuado.²⁵

La hidradenitis supurativa se considera una enfermedad inflamatoria no infecciosa; sin embargo, los tratamientos antiinflamatorios esteroides e inmunomoduladores no selectivos no han mostrado efectividad satisfactoria, por lo que se ha propuesto la administración de antibióticos para el manejo clínico, según la severidad de las lesiones.^{26,27}

Aunque no existen datos precisos de recurrencia tras el tratamiento farmacológico, en general, se ha observado que después de la suspensión del tratamiento farmacológico ocurre recurrencia de la hidradenitis supurativa en todos los tratamientos. De acuerdo con las guías clínicas europeas S1 para el tratamiento de la hidradenitis supurativa,²⁸ en los procedimientos quirúrgicos de lesiones individuales se ha reportado una tasa de recurrencia muy variable que va de 1.1 a 69.9% de acuerdo con la técnica usada en la cirugía, entre las que se incluyen el destechamiento, la escisión de la lesión, el láser de CO₂ y la electrocirugía, mientras que con la cirugía radical la recurrencia es de 1.75 a 34%.

Las características de la enfermedad representan un reto para los médicos tratantes, debido a la complejidad y las diversas comorbilidades asociadas con la misma; por lo anterior, es conveniente que los pacientes con hidradenitis supurativa sean evaluados por internistas para realizar las evaluaciones clínicas y paraclínicas pertinentes y, de esta manera, llegar al diagnóstico integral, dar el tratamiento más adecuado a cada caso y, de ser necesario, encauzar al paciente a la subespecialidad correspondiente. Por ello, mediante una reunión de consenso se han desarrollado estas recomendaciones de tratamiento de acuerdo con las condiciones que prevalecen en México. La reunión se realizó el 25 de enero de 2018 en la Ciudad de México a la que se invitó a médicos especialistas en el área de Dermatología, Coloproctología, Cirugía general, Cirugía plástica, Infectología, Ginecolo-



gía y Medicina interna con experiencia clínica en la atención de pacientes con hidradenitis supurativa.

MÉTODO

Se convocó a un grupo multidisciplinario de médicos con experiencia en el tratamiento de la hidradenitis supurativa desde su área de especialización, como Medicina interna, Dermatología, Ginecología, Cirugía, Infectología y Proctología. Antes de la reunión se realizó la búsqueda sistemática de bibliografía de la que se seleccionaron los textos que daban sustento a la discusión. Se recuperaron 1563 publicaciones, de las que se seleccionaron 59 para el análisis. No se consideraron resúmenes de conferencias o carteles (pósters), debido a su bajo grado de evidencia.

Después de la discusión de los temas con los panelistas se incluyeron otros artículos. La mayor parte de los artículos fueron de bajo nivel de evidencia debido a que los estudios fueron observacionales, retrospectivos con una población de estudio pequeña. Los documentos se calificaron de acuerdo con su nivel de evidencia y el grado de recomendación mediante la metodología de GRADE (ver archivo complementario).

Ante la escasa evidencia científica de esta enfermedad, gran parte de las recomendaciones hacen referencia a ensayos clínicos con poblaciones pequeñas, cohortes, reportes de casos y opinión de los expertos convocados. Este documento está segmentado por los temas más relevantes relacionados con el manejo clínico de los pacientes con hidradenitis supurativa con base en la bibliografía revisada (ver archivo complementario) y las aportaciones de los expertos, con la finalidad de consensar una estrategia clínica, desde la atención primaria hasta el segundo y tercer nivel de atención.

Las recomendaciones fueron emitidas y consensadas por los expertos invitados a esta reunión, con un acuerdo de 100% en cada una de ellas.

Recomendaciones

Diagnóstico clínico

Recomendación 1

El diagnóstico de la enfermedad debe hacerse considerando las características topográficas, la morfología de las lesiones, la cronicidad y su recurrencia. (Nivel de evidencia [NE] 4; Grado de recomendación [GR] 1; Grado de acuerdo [GA] 100%)

El diagnóstico de la hidradenitis supurativa se establece mediante la evaluación de la morfología, localización y evolución de las lesiones (dos recurrencias en seis meses o lesiones crónicas o recurrentes ≥ 3 meses).³ Para ello deben considerarse tres criterios:

Topografía: axilas, pliegues inframamarios, área genital, inguinal e interglútea (áreas con mayor densidad de glándulas apocrinas).

1. *Lesiones típicas:* nódulos, abscesos, fístulas con o sin drenaje, y cicatrices hipertróficas, retráctiles o en acordeón (**Figura 1**).
2. *Evolución:* crónica y recidivante: al menos dos brotes en seis meses.

Con base en la experiencia clínica de los expertos y debido a la escasa evidencia disponible, se consideró que los comedones dobles no son relevantes para el diagnóstico.^{5,29}

En hidradenitis supurativa, la recurrencia, cronicidad, morfología y localización de las lesiones son los elementos clave para el diagnóstico de la

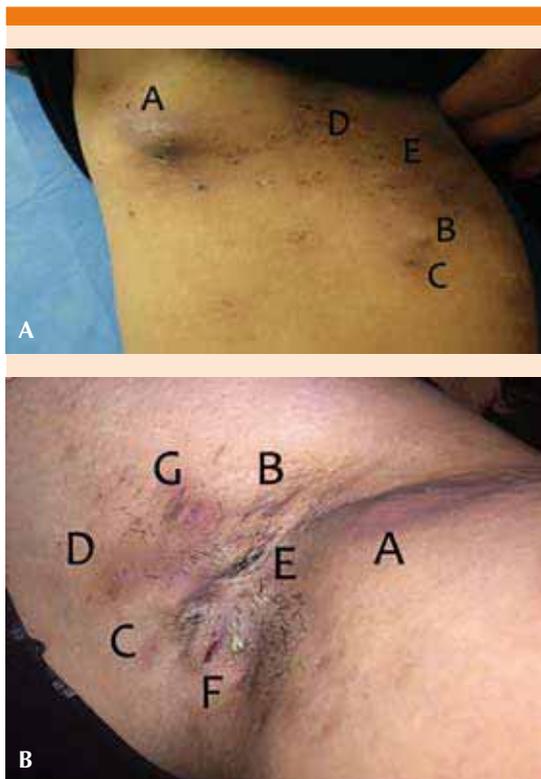


Figura 1. Tipos de lesiones en hidradenitis suppurativa. **A.** Imagen clínica de la región inguinal con hidradenitis suppurativa. Se observan diferentes lesiones dermatológicas (cortesía de la Dra. Lorena Estrada Aguilar). A: absceso; B: nódulo no inflamatorio; C: nódulo inflamatorio; D: comedones dobles; E: cicatriz hipertrófica. **B.** Imagen clínica de la región axilar con hidradenitis suppurativa. Se observan diferentes lesiones dermatológicas (cortesía de la Dra. Yakelín Morales Miranda). A: fístula no drenante; B: cicatriz hipertrófica; C: nódulo no inflamatorio; D: nódulo inflamatorio; E: cicatriz retráctil; F: fístula drenante; G: absceso.

enfermedad.³ En el diagnóstico diferencial debe descartarse acné vulgar, enfermedad pilonidal, pioderma folicular, granuloma inguinal, linfogranuloma venéreo, actinomicosis, enfermedad por arañazo de gato, tuberculosis cutánea y esteatocistomas múltiples, entre otras.

Hasta el momento se desconoce si el tratamiento antibiótico modifica la recurrencia de la enfermedad.³⁰ Existen diversos reportes que mencionan que la escisión amplia es la técnica quirúrgica con menor recurrencia de la enfermedad poscirugía (13% de recurrencia).³¹ Lo que sí se ha mencionado es que la suspensión de tratamiento o cirugía ocurre en aproximadamente 43% de la población.²⁸

Otro aspecto determinante para lograr el adecuado manejo clínico de la hidradenitis suppurativa es el establecimiento de un diagnóstico temprano y oportuno, porque se ha reportado que la falta de diagnóstico retrasa el tratamiento incluso ocho años.²⁵

Recomendación 2

El ultrasonido no es una técnica indispensable para el diagnóstico de hidradenitis suppurativa. (NE 2; GR 1; GA 100%)

No existen pruebas diagnósticas confirmatorias en hidradenitis suppurativa; la ultrasonografía es, por ahora, una herramienta complementaria en casos específicos en que se requiere apoyo para toma de decisiones quirúrgicas.³² Se requiere mayor evidencia para posicionarla como criterio diagnóstico.

Recomendación 3

La falla de la terapia con antibióticos tópicos por más de siete días es un criterio relevante para el manejo de los pacientes con hidradenitis suppurativa. Si no hay respuesta a la terapia inicial en el primer contacto, el diagnóstico diferencial deberá realizarlo un dermatólogo. (NE 4; GR 1; GA 100%)

Ante la falta de respuesta a antibióticos durante siete días, los expertos recomiendan que el paciente debe ser referido a dermatología. A partir



de la evaluación del dermatólogo el paciente podrá ser derivado a ginecología, proctología o a la especialidad que corresponda.

Calidad de vida

Recomendación 4

Se debe evaluar el efecto en la calidad de vida del paciente con hidradenitis supurativa, abarcando los aspectos físico, emocional, social y laboral. (NE 3; GR 1; GA 100%)

El paciente con hidradenitis supurativa sufre diversas afectaciones en su calidad de vida. El inicio tardío de la enfermedad se vincula con baja calidad de vida sexual.²¹ El efecto emocional de la enfermedad es fuerte, desde estigmatización, depresión, ansiedad, hasta el grado de provocar aislamiento social.³³⁻³⁷ La hidradenitis supurativa con frecuencia ocasiona ausentismo laboral, que afecta negativamente la productividad de los pacientes y puede llevar al desempleo.³⁸

Estadificación y clinimetría

Existen diversas escalas para valorar la severidad de la hidradenitis supurativa; a continuación, mencionamos recomendaciones para tres de las escalas más utilizadas en México. Además, a principios de 2018 se presentó la escala *Severity Assessment of Hidradenitis Suppurativa score* (SAHS), como alternativa para que los médicos puedan dar seguimiento de la respuesta al tratamiento. Esta escala demostró correlación positiva moderada con la escala *modified Hidradenitis suppurativa score* (mHSS) y correlación positiva baja con la escala Hurley; no obstante, aún es necesario hacer más estudios de validación para obtener evidencia de la utilidad e interpretabilidad de la escala.³⁹

Recomendación 5

La escala de Hurley es adecuada para valorar la severidad de la hidradenitis supurativa y estratificar a los pacientes diagnosticados. (NE 2; GR 1; GA 100%)

Debido a su simplicidad, rapidez y correcto enfoque, la escala Hurley es de uso común en la clínica, principalmente para la estadificación inicial y para guiar en la decisión terapéutica (**Figura 2**); sin embargo, por ser una escala diseñada con fines quirúrgicos, no permite detectar el componente inflamatorio de la enfermedad e impide medir la respuesta al tratamiento prescrito.^{5,18}

Recomendación 6

La escala de iHS4 es adecuada para valorar la severidad de la hidradenitis supurativa considerando su componente inflamatorio. Ayuda a estratificar a los pacientes diagnosticados y a elegir el tratamiento adecuado. (NE 2; GR 1; GA 100%)

La escala iHS4 permite valorar la severidad de la enfermedad de manera dinámica. Se puede utilizar en ensayos clínicos o en estudios de la vida real. Los resultados del proceso de validación de esta escala indican buena correlación con la clasificación Hurley, la escala modificada Sartorius, la valoración global del médico y la opinión de los expertos.⁴⁰

Recomendación 7

La escala HiSCR es adecuada para valorar la respuesta al tratamiento debido a la facilidad de su aplicación y la sensibilidad para detectar alivio de las lesiones de los pacientes con hidradenitis supurativa. (NE 2; GR 1; GA 100%)

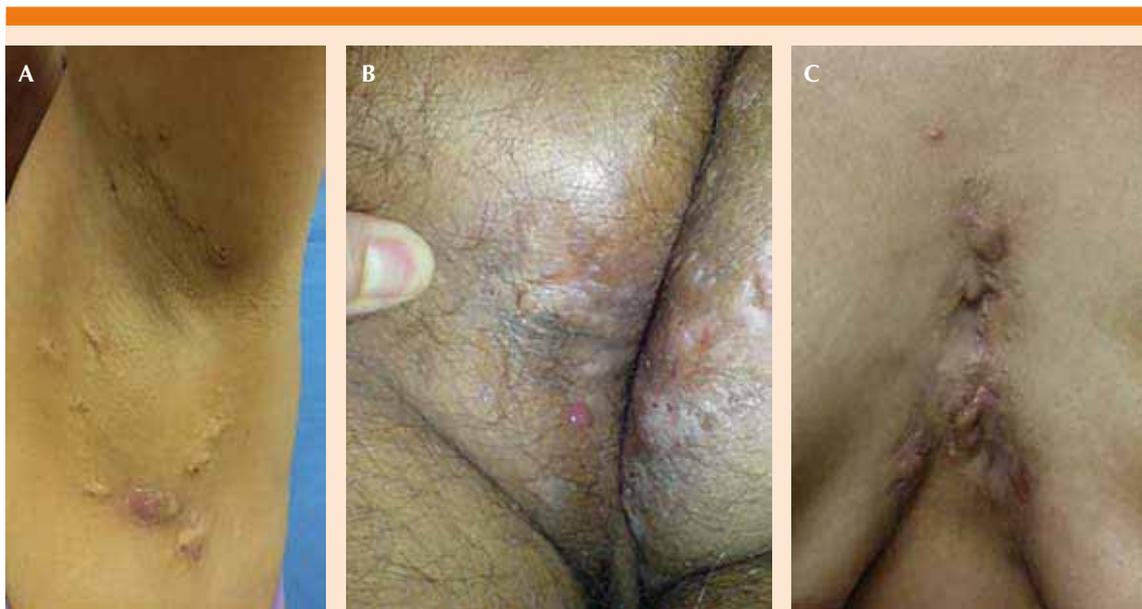


Figura 2. Clasificación y valoración de la severidad de hidradenitis supurativa por la escala de Hurley.

A. Etapa 1: formación de abscesos, sencillos o múltiples. No hay fístulas ni cicatrices. **B.** Etapa II: abscesos recurrentes con formación de tractos y cicatrización, sencillos o múltiples. Lesiones muy separadas. **C.** Etapa III: lesiones difusas o interconectadas. Múltiples fístulas y cicatrices. Abscesos alrededor de toda el área afectada. Modificada de la referencia 28.

Imágenes cortesía de la Dra. Lorena Estrada Aguilar.

La escala sobre respuesta clínica de hidradenitis supurativa (HiSCR) es una herramienta útil para evaluar la respuesta a los tratamientos en pacientes con hidradenitis supurativa. La HiSCR₅₀ se define como la reducción en al menos 50% en el conteo total de abscesos y nódulos inflamados, sin incremento en el conteo de abscesos y fístulas drenantes con respecto a los valores basales. Comparativamente, la HiSCR ha mostrado mayor respuesta de cambio que la HS-PGA en pacientes con hidradenitis supurativa.³²

Recomendación 8

La valoración de la calidad de vida y la escala del dolor del paciente son importantes para su estadificación. (NE 2; GR 1; GA 100%)

El dolor es el síntoma más importante y debilitante de la hidradenitis supurativa; comúnmente se relaciona con lesiones nodulares inflamadas profundas que afectan la calidad de vida.²⁸ La calidad de vida y el dolor son características esenciales en la clinimetría de la enfermedad, por ello se recomienda valorarlas con herramientas como el cuestionario DLQI (puede ser consultado y descargado desde: <http://sites.cardiff.ac.uk/dermatology/quality-of-life/dermatology-quality-of-life-index-dlqi/dlqi-different-language-versions/>), que correlaciona estrechamente los aspectos dermatológicos con la calidad de vida de los pacientes⁴¹ y la escala visual análoga de dolor, que es la herramienta de valoración del nivel de dolor.⁴²

Manejo terapéutico en primer nivel de atención

Recomendación 9

Los médicos de primer contacto deben realizar el control oportuno de las comorbilidades y los factores de riesgo y hacer recomendaciones de cuidado personal. (NE 3; GR 1; GA 100%)

La obesidad y el tabaquismo son factores predisponentes ampliamente descritos en la hidradenitis supurativa. Se ha demostrado que el índice de masa corporal está significativamente relacionado con la hidradenitis supurativa.⁴³ La obesidad es un factor de riesgo de severidad⁴⁴ y contribuye a la ineficacia farmacológica en enfermedades dermatológicas inflamatorias.⁴⁵ Asimismo, el tabaquismo se ha identificado como factor predisponente porque el consumo de tabaco en pacientes diagnosticados con hidradenitis supurativa se vincula con mayor severidad clínica de la enfermedad.⁴³

El uso de ropa ajustada es un factor de riesgo asociado con la hidradenitis supurativa porque se considera que repercute en el cuadro clínico del paciente.⁴⁴ Se recomienda evitar el uso de ropa ajustada, la depilación mecánica y los productos de limpieza íntima.

Recomendación 10

El tratamiento farmacológico deberá administrarse a los pacientes diagnosticados con hidradenitis supurativa desde el estadio Hurley I. La administración de agentes tópicos, sistémicos, biológicos o los tres dependerá del nivel de atención y de la severidad clínica de la enfermedad. (NE 3; GR 1; GA 100%)

En pacientes con severidad clínica Hurley I se recomienda que los médicos de primer contacto indiquen clindamicina tópica 1%, 10 mg/mL cada 12 h durante 7 días (**Figura 3**).⁴⁶ Si la

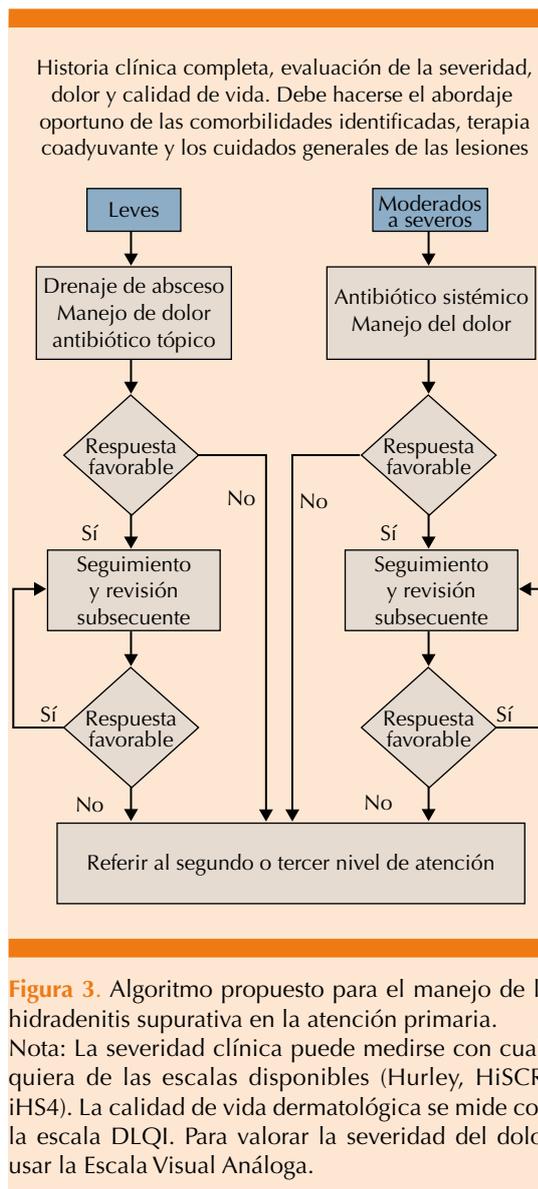


Figura 3. Algoritmo propuesto para el manejo de la hidradenitis supurativa en la atención primaria. Nota: La severidad clínica puede medirse con cualquiera de las escalas disponibles (Hurley, HiSCR, iHS4). La calidad de vida dermatológica se mide con la escala DLQI. Para valorar la severidad del dolor usar la Escala Visual Análoga.

severidad clínica es mayor, antes de ser referido a especialidad, se puede: 1) drenar los abscesos localizados, 2) limpiar con jabón neutro (una o dos veces al día), 3) aplicar sulfato de cobre o polvo de cinc, cobre y alcanfor sobre la lesión en forma de fomentos, 4) indicar tratamiento con antibióticos sistémicos durante 7 días (las dosis de antibióticos comúnmente prescritas son:

rifampicina + clindamicina oral, 600 mg/600 mg cada 24 h durante 10-12 semanas; ertapenem (intramuscular), 1 g/día durante 7 días; rifampicina + moxifloxacino, 600 mg/400 mg cada 24 h durante seis semanas; metronidazol, 500 mg cada 8 h durante seis semanas; rifampicina + moxifloxacino, 600 mg/400 mg cada 24 h durante 6 semanas). No se recomienda la administración de analgésicos tópicos (como lidocaína 5% y diclofenaco 1% en gel) por el alto riesgo de dermatitis por contacto, secundaria a la aplicación de estos productos.

Recomendación 11

Los médicos de primer nivel de atención deben comenzar el manejo del dolor con base en la escalera de manejo del dolor de la Organización Mundial de la Salud (OMS). (NE 3; GR 1; GA 100%)

Los expertos recomiendan el uso de la Escalera de Manejo del Dolor, emitida por la Organización Mundial de la Salud.⁴⁷

Manejo terapéutico en segundo y tercer nivel de atención

Recomendación 12

En pacientes con Hurley I, atendidos en el segundo nivel de atención puede administrarse resorcinol 15% tópico en segunda línea de tratamiento. (NE 4; GR 2; GA 100%)

Existe evidencia que recomienda la administración de resorcinol tópico 15% cada 12 horas durante un mes en pacientes con Hurley I y II.⁴⁸ Sin embargo, en México no se cuenta con experiencia en la administración de esta terapia.

Recomendación 13

Los pacientes con Hurley I en segundo nivel de atención pueden ser tratados con glucocorticoides por vía intralesional. (NE 3; GR 1; GA 100%)

Se recomienda la aplicación intralesional de glucocorticoides en dosis de 10 mg/mL durante siete días (acetónido de triamcinolona o betametasona) como monoterapia o coadyuvante en inflamación aguda localizada. Con esta terapia se ha reportado reducción significativa de eritema, edema, supuración y tamaño de la lesión en pacientes con hidradenitis supurativa.⁴⁹

Recomendación 14

Se recomienda la administración de clindamicina + rifampicina vía oral como tratamiento antibiótico para pacientes Hurley II o III en el segundo y tercer nivel de atención. (NE 3; GR 1; GA 100%)

Existe evidencia limitada de la combinación de clindamicina más rifampicina (600 mg/600 mg cada día durante 10 a 12 semanas), no obstante, se ha demostrado eficacia y un perfil de seguridad aceptable.^{50,51} Este tratamiento combinado reduce las tasas de resistencia, además de sus propiedades antiinflamatorias debido a su efecto inmunomodulador.⁵²

Recomendación 15

En pacientes con intolerancia a la clindamicina, o Hurley III se recomienda ertapenem IM + rifampicina + moxifloxacino + metronidazol vía oral. (NE 3; GR 1; GA 100%)

Un esquema alternativo a 12 semanas para pacientes intolerantes a clindamicina o en estadios Hurley III es ertapenem 1 g/día vía IM durante 7 días, seguido de rifampicina 600 mg/día más moxifloxacino 400 mg/día y metronidazol 500 mg tres veces al día durante seis semanas; las siguientes seis semanas se administran rifampicina 600 mg/día más moxi-



floxacino 400 mg/día.⁵³ En los casos en que no hay respuesta en 12 semanas de tratamiento, o cuando el paciente no tolere o tenga alguna contraindicación al tratamiento, se recomienda prescribir inmunomoduladores sistémicos. Es importante vigilar constantemente al paciente siempre que se prescriban antibióticos porque su administración se asocia con la generación de eventos adversos, como dolor abdominal, náusea, vómito, leucopenia transitoria o alteración de la función hepática, así como interacciones y resistencia bacteriana.

Recomendación 16

Ante el fallo a otros tratamientos se recomienda adalimumab (administración aprobada en México) en el tratamiento de hidradenitis supurativa. (NE 1; GR 1; GA 100%)

En casos resistentes o de difícil control, se recomienda la administración de agentes biológicos, siempre bajo la supervisión de un especialista. Los médicos tratantes deben poner mucha atención en el tratamiento de las comorbilidades y las complicaciones derivadas de la enfermedad. En estos pacientes es fundamental la búsqueda intencionada de tuberculosis latente, que puede realizarse mediante PPD o ensayos de liberación de interferón gamma (por ejemplo, QuantiFERON Gold Plus). En caso de resultado positivo debe realizarse nuevamente la historia clínica completa y una radiografía de tórax para descartar tuberculosis activa y referir para tratamiento en cualquiera de los casos.

Entre los agentes biológicos, adalimumab es el que tiene el mejor perfil de eficacia y seguridad (> 50% de la población con mejoría clínica). Este medicamento debe prescribirse bajo el esquema siguiente: dosis inicial de 160 mg, 80 mg en la semana 2 y 40 mg semanales a partir de la semana 4. La recurrencia después de la sus-

pensión del medicamento se reportó en 71% de los pacientes.⁵⁴

Los estudios realizados con etanercept no ofrecen evidencia concluyente, aunque se sabe que su eficacia es menor en comparación con adalimumab; su prescripción queda a criterio del médico tratante.⁵⁴⁻⁵⁷

Infliximab también se ha probado en pacientes con hidradenitis supurativa y, aunque se percibe un efecto benéfico, no se han obtenido resultados concluyentes que permitan recomendarlo.⁵⁴

Se han realizado investigaciones con ustekinumab, con poblaciones muy pequeñas o en estudios abiertos, por lo que los resultados no son concluyentes. Es importante que la prescripción de agentes biológicos la realicen y supervisen médicos con experiencia en la administración de estos fármacos.⁵⁸

Se debe dar seguimiento adecuado a los pacientes con anemia, porque al reducirla, es posible que los pacientes tengan mejor respuesta al tratamiento contra la hidradenitis supurativa. En el estudio de Tennat¹² se planteaba la hipótesis de que la fatiga de los pacientes con hidradenitis supurativa es causada por anemia; no obstante, en el estudio de Miller se identificó que no existe tal relación, aunque en los casos de pacientes con hidradenitis supurativa que también tienen anemia, 60% es de tipo normocítico y 40% de tipo microcítico.¹³

Tratamiento de subgrupos específicos de pacientes con hidradenitis supurativa

Recomendación 17

En el subgrupo de pacientes en los que predomina la oclusión folicular puede prescribirse isotretinoína en el tratamiento de la hidradenitis supurativa (administración no aprobada en Mé-

xico) siempre y cuando sea recomendado por un médico con experiencia en la administración de este medicamento. (NE 4; GR 2; GA 100%)

En los pacientes en que predomina la oclusión folicular se recomienda parcialmente la administración de isotretinoína (prescripción no aprobada en México) a dosis de 0.45 ± 0.20 mg/kg cada 24 h, hasta la remisión de los síntomas; debe prescribirla un médico con experiencia en su administración. Los resultados de estudios clínicos indican que es más efectiva en pacientes con severidad clínica Hurley I y II y menos eficaz en pacientes con mayor severidad.⁵⁹

Recomendación 18

En pacientes de hidradenitis supurativa con datos de hiperandrogenismo pueden prescribirse agentes antiandrogénicos en el tratamiento de la hidradenitis supurativa (administración no aprobada en México), siempre y cuando los recomiende un especialista en ginecología o endocrinología. (NE 4; GR 2; GA 100%)

No hay evidencia que sustente la administración de agentes antiandrogénicos como finasterida, 5 mg cada 24 h durante 3 meses (administración no aprobada en México), aunque se ha sugerido que pueden ser útiles en el tratamiento de pacientes con hidradenitis supurativa e hiperandrogenismo.⁶⁰ En hombres los eventos adversos son relativamente benignos y transitorios, mientras que está contraindicado en mujeres en edad fértil o embarazadas, por la teratogenicidad y la sensibilidad y agrandamiento de las mamas, y el potencial de feminización de los fetos varones.⁶¹ En caso de requerirse, estos fármacos deberán ser indicados por el internista o especialistas en ginecología o endocrinología, y solo en casos específicos donde exista evidencia de hiperandrogenismo.

Asimismo, la combinación de etinilestradiol/ciproterona 50 mg/50 mg administrada en régimen inverso ha demostrado eficacia en el tratamiento de la hidradenitis supurativa, medida en términos de reducción del número de lesiones y estado libre de enfermedad a 18 meses.⁶²

Recomendación 19

Puede prescribirse metformina en pacientes con hidradenitis supurativa únicamente si tienen síndrome metabólico (administración no aprobada en México), siempre y cuando la recomiende un especialista con experiencia en su administración. (NE 4; GR 2; GA 100%)

Se han realizado estudios con la administración de metformina de 500 a 1500 mg cada 24 horas durante 3 meses en pacientes que no responden a otras terapias (administración no aprobada en México), principalmente en mujeres embarazadas con síndrome de ovario poliquístico para evaluar en ellas la reducción de las complicaciones intraparto.^{63,64} Los resultados demuestran eficacia en pacientes con hidradenitis supurativa, evaluada mediante la reducción en la escala Sartorius, disminución del ausentismo laboral y mejoría de la calidad de vida de acuerdo con la escala DLQI.⁶⁵ Respecto a la prescripción de metformina en hidradenitis supurativa, se recomienda que se ofrezca como parte de una terapia combinada y bajo la supervisión de un especialista ginecólogo o endocrinólogo con experiencia en el manejo de este medicamento.

Recomendación 20

La administración de prednisona oral o la combinación de tetraciclina oral con colchicina solo se recomienda como terapia de rescate contra la hidradenitis supurativa (NE 3; GR 2; GA 100%)



No hay evidencia que sustente la administración de prednisona o colchicina; no obstante, pueden prescribirse como medicamento de rescate en hidradenitis supurativa. Se sugiere una dosis de 0.5-0.7 mg/kg de prednisona vía oral de administración a corto plazo para la atención de exacerbaciones;²⁸ o colchicina vía oral en combinación con tetraciclina vía oral (0.5 mg de colchicina dos veces al día /100 mg de tetraciclina/día) durante 3 meses.⁶⁶ Es recomendable que estos medicamentos los prescriban médicos con experiencia en su administración.

La dapsona es un medicamento autorizado por la autoridad sanitaria para su distribución en el mercado mexicano. El consenso reconoce que la administración de dapsona en la clínica es una realidad. En la bibliografía se encuentran algunos experimentos con pocos pacientes^{67,68} y con resultados muy variables, por ello es importante que el médico tratante estime el beneficio de prescribir este tratamiento.

Existe poca evidencia en relación con la administración de doxiciclina en hidradenitis supurativa, en comparación con otras tetraciclinas; por ejemplo, el estudio de Ardon,⁶⁹ en el que ambos productos no fueron tan eficaces; no obstante, se han prescrito frecuentemente a dosis de 100 a 200 mg/día por periodos de incluso 3 meses. El efecto inmunomodulador de la tetraciclina, además de su efecto antibiótico, hace que este fármaco, así como la clindamicina, sean mejores opciones para tratar esta enfermedad.

Asimismo, la administración de dicloxacilina está poco documentada para tratar esta enfermedad y los resultados no permiten recomendar su prescripción en el tratamiento de este padecimiento.

En México no se distribuye azitromicina en solución tópica, por lo que en este consenso no se recomienda su administración.

Manejo quirúrgico

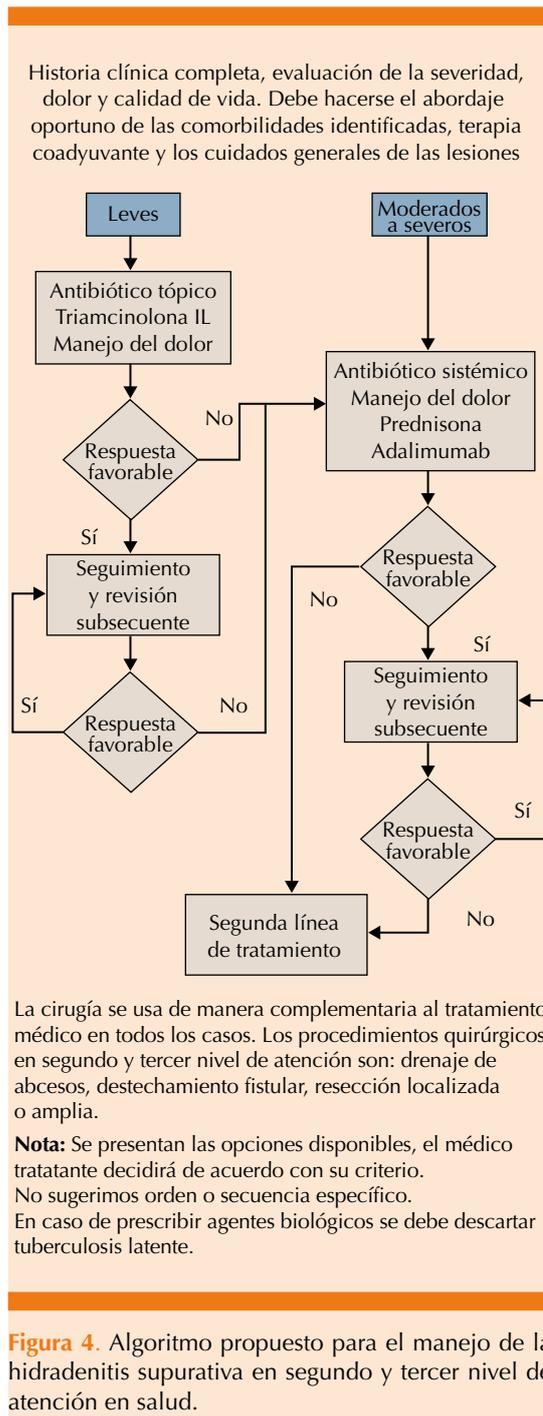
Recomendación 21

La intervención quirúrgica en la hidradenitis supurativa debe hacerse como complemento del tratamiento médico. Los procedimientos quirúrgicos deben realizarse de manera oportuna en los pacientes que lo requieran según la severidad del cuadro clínico o para evitar eventos adversos. (NE 3; GR 1; GA 100%)

En hidradenitis supurativa el tratamiento médico y el quirúrgico se consideran complementarios. La cirugía local es útil en enfermedad temprana (Hurley I), mientras que la cirugía radical se recomienda en pacientes con enfermedad persistente pero localizada o con secuelas de la misma.⁶³

Los procedimientos quirúrgicos en el primer nivel de atención deben limitarse al drenaje de abscesos en los casos de Hurley I; al mismo tiempo, el paciente podrá recibir tratamiento con antibióticos sistémicos y analgésicos según sea el caso. Si a pesar de esto el proceso persiste, el paciente deberá ser derivado al especialista correspondiente porque es más probable la recurrencia de la enfermedad en pacientes con mayor severidad clínica.⁷⁰ Los criterios recomendados para realizar el drenaje de una lesión localizada, en etapa Hurley I, en primer nivel de atención son: a) la existencia de abscesos y b) los signos de inflamación y fluctuación. La derivación a los servicios de especialidad dependerá del tipo y localización de la lesión (**Figura 4**).

En el caso de pacientes en etapa Hurley II o III que sean referidos a cirugía oportuna se pueden realizar procedimientos de destechamiento (*deroofing*), resección localizada y resección amplia. El tipo de cirugía usado en cada caso será valorado por el especialista, aunque la evidencia señala que la resección amplia utilizando colgajos o injertos de piel tienen la menor tasa



10-37%) y destechamiento (27% [IC95%, 23-31%]).³¹

Se ha reportado que después de la cirugía los pacientes están sumamente satisfechos con los resultados, al tiempo que en la evaluación de calidad de vida (no dermatológica) el promedio aumentó significativamente de 5.0 en la etapa preoperatoria a 8.4 después de la cirugía.⁷¹ Se recomienda el seguimiento posoperatorio convencional y el tratamiento médico sistémico en caso necesario.

Otros tratamientos

Recomendación 22

Cuando las lesiones son amplias, está indicado el tratamiento farmacológico en monoterapia o combinado con cirugía radical. Para el tratamiento de lesiones recurrentes en áreas localizadas se han desarrollado otras alternativas de tratamiento intervencionista contra la hidradenitis suppurativa, específicamente contra lesiones localmente recurrentes que, en beneficio de los pacientes, dejan cicatrices menos notorias y reducen la cantidad de lesiones crónicas. Entre éstas están la terapia láser y otras terapias lumínicas. Estas alternativas aún no se usan ampliamente en todo el mundo y no están disponibles en todos los centros de salud en México.

La terapia con láser de CO₂ se usa en dos técnicas; la primera es la resección en bloque, en la que se extraen áreas de piel; esta técnica permite menor sangrado y mejor visualización que las resecciones estándar.^{72,73} Esta técnica se recomienda para pacientes con lesiones estacionarias en estadios Hurley II y III.⁷⁴ La técnica de cirugía de vaporización se utiliza en pacientes con lesiones pequeñas y estacionarias.⁷⁴ La zona debe tratarse en varias ocasiones hasta lograr la destrucción del tejido objetivo.²⁸ Con esta técnica la tasa de complicación y de infección de las lesiones es baja.⁷⁵

de recurrencia de la enfermedad (13% [IC95%, 5-22%]), seguida de incisión local (22% [IC95%,



Otra alternativa aún en investigación es la utilización de láser Nd-YAG (acrónimo del inglés *neodymium-doped yttrium aluminium garnet*). El objetivo del tratamiento es reducir la actividad de la enfermedad mediante la destrucción de los folículos.⁷⁴ Esta técnica se aplica una vez al mes durante cuatro meses, y sus efectos parecen mantenerse hasta por dos meses después de la última sesión.²⁸ El mecanismo de acción es a través de la disminución de la cantidad de brotes dolorosos de hidradenitis supurativa al reducir el número de folículos pilosos, glándulas sebáceas y la carga bacteriana en las zonas afectadas.⁷⁵ Se considera que esta técnica ayuda en mayor medida a los pacientes con hidradenitis supurativa con el subfenotipo folicular.⁷⁶

Otra alternativa en el tratamiento de la hidradenitis supurativa es la luz pulsada intensa (*intense pulsed light, IPL*); es una fuente de luz policromada, de amplio espectro, que emite luz en longitudes de onda de 390 a 120 nm. En el rango de longitud de onda de 420 a 550 nm el pulso se enfoca en destruir al cabello pigmentado con melanina mediante el proceso de fototermólisis.^{77,78}

DISCUSIÓN

Se han desarrollado varios documentos a manera de guía de práctica clínica en diferentes regiones del mundo,^{28,63,79-82} en los que es patente la dificultad de diagnosticar la enfermedad debido a las semejanzas con otros padecimientos de la piel. Asimismo, se ha identificado que los pacientes tardan mucho tiempo en recibir la atención de un especialista, por lo que la enfermedad puede avanzar y, en consecuencia, afectar la calidad de vida. La cirugía y las terapias farmacológicas han sido parte fundamental del tratamiento de la hidradenitis supurativa siempre que el paciente recibe la atención adecuada, por

lo que es imprescindible que el médico de primer contacto tenga la capacidad de identificar, tratar la enfermedad en casos leves y, en casos graves, derivar al paciente con un especialista que podrá implementar tratamientos específicos acordes con la severidad de la enfermedad.

En este consenso se abordaron los temas que hemos considerado más relevantes para la atención de los pacientes con hidradenitis supurativa en México considerando la experiencia clínica de los especialistas invitados.

Áreas de oportunidad

Este consenso representa el primer intento por estandarizar la práctica médica en relación con el manejo de la hidradenitis supurativa en México en todos los niveles de atención. Esto representa un gran avance en el desarrollo de una medicina basada en la evidencia que permita ofrecer al paciente un diagnóstico más rápido y certero, ahorro en el gasto de recursos médicos para las instituciones de salud y para el propio paciente, así como la aplicación de terapias eficaces y seguras que permitan controlar el avance de esta enfermedad.

Sin embargo, aún existe la necesidad de fomentar la evaluación continua de la práctica clínica, el desarrollo de investigación enfocada a aspectos relevantes de la enfermedad y a la valoración de nuevos tratamientos con alto beneficio para el paciente, además del manejo de información epidemiológica que ayude a caracterizar el efecto de esta enfermedad en la salud pública, así como favorecer actividades académicas que van desde la descripción del estado del arte y generación de foros nacionales, hasta la consolidación de equipos de trabajo que valoren nuevas guías clínicas y consensos en aspectos específicos en el manejo de la hidradenitis supurativa en México.

CONCLUSIONES

Se emitieron las recomendaciones con base en la mejor evidencia disponible, así como la experiencia del grupo multidisciplinario de expertos en el tratamiento de la hidradenitis suppurativa.

Contribuciones

Springer Healthcare México participó en la redacción y edición de este documento.

Financiamiento

Este consenso fue apoyado por una subvención otorgada por AbbVie México. Los autores no recibieron compensación económica por participar en este consenso.

Declaraciones

La doctora Estrada-Aguilar ha participado en ensayos clínicos y estudios posautorización patrocinados o financiados por Janssen y Novartis. Ha percibido honorarios como consultor o conferenciante de Abbvie, Celgene, Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer y Leo. Ha recibido patrocinios educativos por parte de Leo y Pierre Fabre.

El doctor Rocha-Ramírez ha recibido patrocinios educativos y honorarios como consultor o conferenciante de Abbvie.

La doctora Yakelín Morales ha participado en ensayos clínicos y estudios patrocinados o financiados por Abbvie. Ha percibido honorarios como consultor o conferenciante de Abbvie.

Los otros autores declaran no tener conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Jemec GBE. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med* 2012;366(2):158-164. doi:10.1056/NEJMcp1014163
2. Porter ML, Kimball AB. Clinical presentation of hidradenitis suppurativa. In: *Hidradenitis Suppurativa: A Disease Primer* 2017:1-53.
3. Saunte DML, Jemec GBE. Hidradenitis suppurativa. *JAMA* 2017;318(20):2019.
4. Hoffman LK, Ghias MH, Lowes MA. Pathophysiology of hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg Cutan Med Surg* 2017;36:47-54.
5. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(4):539-561. doi:10.1016/j.jaad.2008.11.911
6. von Laffert M, Helmbold P, Wohlrab J, Fiedler E, Stadie V, Marsch WC. Hidradenitis suppurativa (acne inversa): early inflammatory events at terminal follicles and at interfollicular epidermis. *Exp Dermatol* 2010;19(6):533-537. doi:10.1111/j.1600-0625.2009.00915.x
7. Von Laffert M, Stadie V, Wohlrab J, Marsch WC. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: Bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae. *Br J Dermatol* 2011;164(2):367-371.
8. Charúa-Guindic L, Maldonado Barrón R, Avendaño Espinosa O, Navarrete-Cruces T, Osorio-Hernández RM, Jiménez-Bobadilla B. Hidradenitis suppurativa. *Cir Cir* 2006;74(4):249-255.
9. von der Werth J, Williams H. The natural history of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2000;14(5):389-392.
10. Menter, MD A. Recognizing and managing comorbidities and complications in hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg* 2014;33(3S):S54-S56.
11. Schneider-Burrus S, Witte-Haendel E, Christou D, Rigoni B, Sabat R, Diederichs G. High prevalence of back pain and axial spondyloarthritis in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2017;232(5):606-612.
12. Tennant F. Anemia associated with hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol* 1968;98(2):138. doi:10.1001/archderm.1968.01610140036007
13. Miller IM, Johansen ME, Mogensen UB, Zarchi K, Ellervik C, Jemec GB. Is hidradenitis suppurativa associated with anaemia?: a population-based and hospital-based cross-sectional study from Denmark. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(8):1366-1372. doi:10.1111/jdv.13326
14. Dauden E, Lazaro P, Aguilar MD, et al. Recommendations for the management of comorbidity in hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32(1):129-144. doi:10.1111/jdv.14517



15. Jahns AC, Killasli H, Nosek D, et al. Microbiology of hidradenitis suppurativa (acne inversa): a histological study of 27 patients. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 2014;122(9):804-809. doi:10.1111/apm.12220
16. Ring HC, Riis Mikkelsen P, Miller IM, et al. The bacteriology of hidradenitis suppurativa: A systematic review. *Exp Dermatol* 2015;24(10):727-731.
17. Ring HC, Thorsen J, Saunte DM, et al. The follicular skin microbiome in patients with hidradenitis suppurativa and healthy controls. *JAMA Dermatol* 2017;153(9):897-905.
18. Schrader AMR, Deckers IE, Van Der Zee HH, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: A retrospective study of 846 Dutch patients to identify factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(3):460-467.
19. Kirby JS, Miller JJ, Adams DR, Leslie D. Health care utilization patterns and costs for patients with hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol* 2014;150(9):937-944. doi:10.1001/jamadermatol.2014.691
20. Desai N, Shah P. High burden of hospital resource utilization in patients with hidradenitis suppurativa in England: a retrospective cohort study using hospital episode statistics. *Br J Dermatol* 2017;176(4):1048-1055. doi:10.1111/bjd.14976
21. Janse IC, Deckers IE, van der Maten AD, et al. Sexual health and quality of life are impaired in hidradenitis suppurativa: a multicentre cross-sectional study. *Br J Dermatol* 2017;176(4):1042-1047.
22. Alavi A, Farzanfar D, Lee RK AD. The Contribution of Malodour in Quality of Life of Patients With Hidradenitis Suppurativa. *J Cutan Med Surg* 2017;1-9. doi:10.1177/1203475417745826.
23. Patel ZS, Hoffman LK, Buse DC, et al. Pain, psychological comorbidities, disability, and impaired quality of life in hidradenitis suppurativa. 2017. doi:10.1007/s11916-017-0653-5
24. Delany E, Gormley G, Hughes R, et al. A cross-sectional epidemiological study of hidradenitis suppurativa in an Irish population (SHIP). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017. doi:10.1111/jdv.14686
25. Bettoli V, Pasquinucci S, Caracciolo S, et al. The hidradenitis suppurativa patient journey in Italy: current status, unmet needs and opportunities. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(11):1965-1970.
26. Guet-Revillet H, Coignard-Biehler H, Jais J-P, et al. Bacterial pathogens associated with hidradenitis suppurativa, France. *Emerg Infect Dis* 2014;20(12):1990-1998.
27. Alavi A, Kirsner RS. Local wound care and topical management of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(5):S55-S61.
28. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(4):619-644. doi:10.1111/jdv.12966
29. Revuz JE, Jemec GBE. Diagnosing hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin* 2016;34(1):1-5.
30. Hover AJ. Treatment modality for preventing recurrence of hidradenitis suppurativa surgery versus long-term antibiotics. *J Dermatol Nurses Assoc* 2013;5(4):204-212.
31. Mehdizadeh A, Hazen PG, Bechara FG, et al. Recurrence of hidradenitis suppurativa after surgical management: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(5):S70-S77.
32. Kimball AB, Sobell JM, Zouboulis CC, et al. HISCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response): a novel clinical endpoint to evaluate therapeutic outcomes in patients with hidradenitis suppurativa from the placebo-controlled portion of a phase 2 adalimumab study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(6):989-994.
33. Matusiak Ł, Bieniek A, Szepietowski JC. Psychophysical aspects of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol* 2010;90(3):264-268.
34. Esmann S, Jemec G. Psychosocial impact of hidradenitis suppurativa: A qualitative study. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(3):328-332.
35. Shavit E, Dreier J, Freud T, Halevy S, Vinker S, Cohen AD. Psychiatric comorbidities in 3207 patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(2):371-376.
36. Kirby JS, Butt M, Esmann S, Jemec GBE. Association of resilience with depression and health-related quality of life for patients with hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol* 2017;153(12):1263-1269.
37. Kouris A, Platsidaki E, Christodoulou C, et al. Quality of life and psychosocial implications in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2017;232(6):687-691.
38. Matusiak Ł, Bieniek A, Szepietowski JC. Hidradenitis suppurativa markedly decreases quality of life and professional activity. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(4):706-708. doi:10.1016/j.jaad.2009.09.021
39. Hessam S, Scholl L, Sand M, Schmitz L, Reitenbach S, Bechara FG. A novel severity assessment scoring system for hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol* 2018;154(3):330-335. doi:10.1001/jamadermatol.2017.5890
40. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, et al. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHSS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *Br J Dermatol* 2017;177(5):1401-1409.
41. Von Der Werth JMM, Jemec GBE. Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2001;144(4):809-813.
42. Scheinfeld N, Sundaram M, Teixeira H, Gu Y, Okun M. Reduction in pain scores and improvement in depressive symptoms in patients with hidradenitis suppurativa treated with adalimumab in a phase 2, randomized, placebo-controlled trial. *Dermatol Online J Title* 2016;22(3). doi:10.1002/pmh.1408
43. Revuz JE, Canoui-Poitine F, Wolkenstein P, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: Re-

- sults from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(4):596-601. doi:10.1016/j.jaad.2008.06.020
44. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GBE, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol* 2009;161(4):831-839.
 45. Zweegers J, van den Reek JMPA, van de Kerkhof PCM, et al. Body mass index predicts discontinuation due to ineffectiveness and female sex predicts discontinuation due to side-effects in patients with psoriasis treated with adalimumab, etanercept or ustekinumab in daily practice: a prospective, comparative, long-t. *Br J Dermatol* 2016;175(2):340-347. doi:10.1111/bjd.14552
 46. Clemmensen OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol* 1983;22(5):325-328.
 47. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician Med Fam Can* 2010;56(6):514-517, e202-e205.
 48. Pascual JC, Encabo B, Ruiz de Apodaca RF, Romero D, Selva J, Jemec GB. Topical 15% resorcinol for hidradenitis suppurativa: An uncontrolled prospective trial with clinical and ultrasonographic follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2017;77(6):1175-1178.
 49. Riis PT, Boer J, Prens EP, et al. Intralesional triamcinolone for flares of hidradenitis suppurativa (HS): A case series. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(6):1151-1155.
 50. Gener G, Canoui-Poitrine F, Revuz JE, et al. Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: A series of 116 consecutive patients. *Dermatology* 2009;219(2):148-154.
 51. Dessinioti C, Zisimou C, Tzanetakou V, Stratigos A, Antoniou C. Oral clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa: a prospective study and 1-year follow-up. *Clin Exp Dermatol* 2016;41(8):852-857. doi:10.1111/ced.12933
 52. Ochi H, Tan LC, Oon HH. The effect of oral clindamycin and rifampicin combination therapy in patients with hidradenitis suppurativa in Singapore. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2018;11:37-39.
 53. Join-Lambert O, Coignard-Biehler H, Jais J-P, et al. Efficacy of ertapenem in severe hidradenitis suppurativa: a pilot study in a cohort of 30 consecutive patients. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(2):513-520. doi:10.1093/jac/dkv361
 54. Ingram JR. Interventions for hidradenitis suppurativa: Updated Summary of an Original Cochrane Review. *JAMA Dermatol* 2017;153(5):458. doi:10.1001/jamadermatol.2017.0432
 55. Cusack C, Buckley C. Etanercept: Effective in the management of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2006;154(4):726-729. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.07067.x
 56. Adams DR, Yankura JA, Fogelberg AC, Anderson BE. Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Arch Dermatol* 2010;146(5):501-504.
 57. López-Martín C, Tortajada Goitia B, Faus Felipe V, Gómez Sánchez A, Ferrer Soler F, Garrido Siles M. Respuesta parcial de etanercept en el tratamiento de la hidradenitis suppurativa. *Farm Hosp* 2011;35(4). doi:10.1016/j.farma.2010.10.003
 58. Blok JL, Li K, Brodmerkel C, Horvátovich P, Jonkman MF, Horváth B. Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum. *Br J Dermatol* 2016;174(4):839-846. doi:10.1111/bjd.14338
 59. Huang CM, Kirchoff MG. A new perspective on isotretinoin treatment of hidradenitis suppurativa: a retrospective chart review of patient outcomes. *Dermatology* 2017;233(2-3):120-125.
 60. Riis PT, Ring HC, Themstrup L, Jemec GB. The role of androgens and estrogens in hidradenitis suppurativa - a systematic review. *Acta Dermatovenerol Croat* 2016;24(4):239-249.
 61. Clinical Pharmacology. Finasteride. <http://www.clinicalpharmacology-ip.com/Forms/Monograph/monograph.aspx?cpnum=247&sec=monmech&t=0>. Accessed June 8, 2018.
 62. Mortimer P, Dawber R, Gales M, Moore R. A double-blind controlled cross-over trial of cyproterone acetate in females with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 1986;115(3):263-268.
 63. Alavi A, Lynde C, Alhusayen R, et al. Approach to the management of patients with hidradenitis suppurativa: A consensus document. *J Cutan Med Surg* 2017;120347541771611.
 64. Perng P, Zampella JG, Okoye GA. Management of hidradenitis suppurativa in pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(5):979-989.
 65. Verdolini R, Clayton N, Smith A, Alwash N, Mannello B. Metformin for the treatment of hidradenitis suppurativa: A little help along the way. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(9):1101-1108.
 66. Armyra K, Kouris A, Markantoni V, Katsambas A, Kontochristopoulos G. Hidradenitis suppurativa treated with tetracycline in combination with colchicine: a prospective series of 20 patients. *Int J Dermatol* 2017;56(3):346-350.
 67. Yazdanyar S, Boer J, Ingvarsson G, Szepletowski JC, Jemec GBE. Dapsone therapy for hidradenitis suppurativa: A series of 24 patients. *Dermatology* 2011;222(4):342-346. doi:10.1159/000329023
 68. Deckers IE, Prens EP. An update on medical treatment options for hidradenitis suppurativa. *Drugs* 2016;76(2):215-229. doi:10.1007/s40265-015-0516-5
 69. Ardon CB, Prens EP, Fuursted K, et al. Biofilm production and antibiotic susceptibility of *Staphylococcus epidermidis* strains from hidradenitis suppurativa lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* August 2018. doi:10.1111/jdv.15183
 70. Kohorst JJ, Baum CL, Otlej CC, et al. Surgical management of hidradenitis suppurativa: Outcomes of 590 consecutive patients. *Dermatol Surg* 2016;42(9):1030-1040.



71. Kohorst JJ, Baum CL, Otley CC, et al. Patient satisfaction and quality of life following surgery for hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg* 2017;43(1):125-133.
72. Janse I, Bieniek A, Horváth B, Matusiak Ł. Surgical procedures in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin* 2016;34(1):97-109. doi:10.1016/j.det.2015.08.007
73. Blok JL, Spoo JR, Leeman FWJ, Jonkman MF, Horváth B. Skin-tissue-sparing excision with electrosurgical peeling (STEEP): a surgical treatment option for severe hidradenitis suppurativa Hurley stage II/III. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(2):379-382. doi:10.1111/jdv.12376
74. Saunte DM, Lapins J. Lasers and intense pulsed light hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin* 2016;34(1):111-119. doi:10.1016/j.det.2015.08.001
75. Hamzavi IH, Griffith JL, Riyaz F, Hessam S, Bechara FG. Laser and light-based treatment options for hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(5):S78-S81. doi:10.1016/j.jaad.2015.07.050
76. Vossen ARJV, van der Zee HH, Terian M, van Doorn MBA, Prens EP. Laser hair removal alters the disease course in mild hidradenitis suppurativa. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges* 2018;16(7):901-903. doi:10.1111/ddg.13563
77. Piccolo D, Di Marcantonio D, Crisman G, et al. Unconventional use of intense pulsed light. *BioMed Res Int* 2014;2014:618206. doi:10.1155/2014/618206
78. Highton L, Chan W-Y, Khwaja N, Laitung JKG. Treatment of hidradenitis suppurativa with intense pulsed light: a prospective study. *Plast Reconstr Surg* 2011;128(2):459-465. doi:10.1097/PRS.0b013e31821e6fb5
79. Calleja Hernández MÁ, Cantarero Prieto D, Ceñal González Fierro MJ, et al. Iniciativa estratégica de salud para la definición del estándar óptimo de cuidados para los pacientes con hidradenitis suppurativa. 2017. <http://www.portalsemes.org/documentos/Informe-Hercules-5-06-17.pdf>. Accessed July 30, 2018.
80. Megna M, Bettoli V, Chimenti S, et al. Hidradenitis suppurativa: guidelines of the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDeMaST) for the use of anti-TNF- α agents. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr* 2015;150(6):731-739.
81. Zouboulis CC, Bechara FG, Fritz K, et al. [S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa / acne inversa* (number ICD-10 L73.2)]. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG* 2012;10 Suppl 5:S1-31. doi:10.1111/j.1610-0387.2012.08006.x
82. Zouboulis CC, Del Marmol V, Mrowietz U, Prens EP, Tzellos T, Jemec GBE. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: criteria for diagnosis, severity assessment, classification and disease evaluation. *Dermatol Basel Switz* 2015;231(2):184-190. doi:10.1159/000431175

ANEXO

Anexo A. Búsqueda de bibliografía

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda sistemática de la bibliografía en las bases de datos PubMed, Medline, Cochrane Library, Scielo y MedicLatina. Esta búsqueda se basó en una estrategia PICO [población, intervención, comparador y resultados (outcomes)] definida en el **Cuadro 1** con el fin de extraer la información de mayor calidad reportada hasta la fecha.

Los criterios de inclusión fueron los estudios relevantes con alto nivel de evidencia, como estudios clínicos con distribución al azar (RCT),

metanálisis y revisiones sistemáticas en idioma español o inglés de cualquier intervención que involucre a pacientes adultos (hombres o mujeres) con hidradenitis suppurativa diagnosticada. Otros estudios fueron seleccionados mediante búsquedas abiertas para reforzar la discusión entre los expertos. Se excluyeron todos los estudios observacionales, cartas al editor, resúmenes narrativos, comentarios de expertos y carteles de congresos.

Estrategia de búsqueda

Los términos de búsqueda usados para la selección de los artículos en el título, el resumen, así como en los términos MeSH fueron “acné inversa”

Cuadro 1. Estrategia PICO y términos de búsqueda

Población	Pacientes adultos con hidradenitis supurativa diagnosticada	
Intervención	Características relevantes de la enfermedad, criterios de diagnóstico y clínicos e intervenciones en hidradenitis supurativa (tratamiento farmacológico y quirúrgico, cuidados generales de las lesiones)	
Comparadores	Intervenciones en hidradenitis supurativa convencionales en México	
Resultados clínicos	Reducción en la cantidad de la severidad y número de lesiones Mejoramiento en la calidad de vida Remisión de la enfermedad Escala de evaluación del dolor	
Métodos	Revisión sistemática de la bibliografía	
Tiempo	20 años	
Incluidos	Estudios clínicos con distribución al azar, revisiones sistemáticas, metanálisis, guías clínicas, consensos médicos	
Excluidos	Revisiones narrativas, cartas al editor, estudios observacionales, series de casos	
Asignación de nivel de evidencia GRADE	1 Alta	Metanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados con distribución al azar
	2 Moderada	Ensayos clínicos, estudios observacionales con efectos dramáticos
	3 Baja	Estudios de seguimiento, estudios no aleatorizados
	4 Muy baja	Casos, casos y controles, retrospectivos, cohortes

Fuente: elaboración propia.

e “hidradenitis suppurativa”. Para las diferentes bases de datos se realizaron modificaciones en la sintaxis de los términos de acuerdo con las características de cada una. Para el caso de las bases de datos MedicLatina y Scielo, los términos usados se escribieron en idioma español.

Análisis de datos y calificación por GRADE

La extracción de los artículos seleccionados la realizaron tres analistas independientes usando los mismos términos de búsqueda en las diferentes bases de datos. La calificación de la calidad de los artículos seleccionados se hizo con la metodología establecida por el grupo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Los acuerdos y recomendaciones se establecieron con base en el nivel de evidencia de la bibliografía analizada y en la experiencia clínica de los participantes. El nivel de recomendación se calificó mediante la taxonomía de fortaleza de la recomendación

(SORT, por sus siglas en inglés) utilizado por la *American Association of Family Physicians* (AAFP).

RESULTADOS

Se recuperaron 1563 publicaciones totales de PubMed, MedLine, Cochrane Library, Scielo y MedicLatina usando los términos seleccionados. Después de hacer una revisión por título y resumen, así como eliminando los artículos repetidos, se identificaron sólo 282 artículos útiles para su revisión de texto completo. Finalmente, después de hacer la revisión de texto completo de 35 artículos se incluyeron para el análisis del consenso. Después de la discusión de los temas con los panelistas se agregaron otros nueve artículos en el análisis que ellos consideraron importantes o porque incluían un tema específico resultado de la discusión entre ellos (**Figura 5**). Los artículos analizados en el consenso se describen en el **Cuadro 2**.

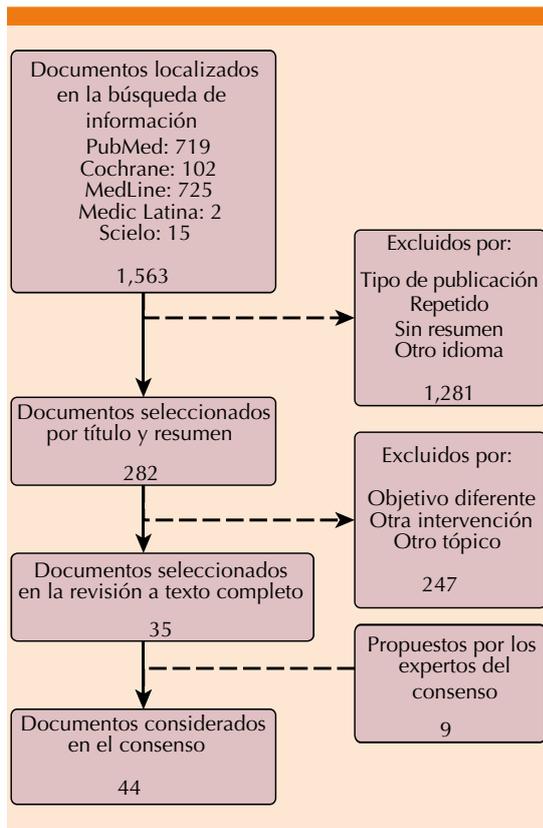


Figura 5. Diagrama de flujo para la selección de la bibliografía analizada en el consenso.

Cuadro 2. Nivel de evidencia (NE) de la bibliografía seleccionada (continúa en la siguiente columna)

Ref.	Autor	Título	NE
3	Saunte DML	Hidradenitis suppurativa	4
5	Alikhan A	Hidradenitis suppurativa: A comprehensive review	4
18	Schrader AMR	Hidradenitis suppurativa: A retrospective study of 846 Dutch patients to identify factors associated with disease severity	4
21	Janse IC	Sexual health and quality of life are impaired in hidradenitis suppurativa: a multicentre cross-sectional study	3
25	Bettoli V	The Hidradenitis suppurativa patient journey in Italy: current status, unmet needs and opportunities	4

Cuadro 2. Nivel de evidencia (NE) de la bibliografía seleccionada (continúa en la siguiente columna)

Ref.	Autor	Título	NE
23	Revuz J	Hidradenitis suppurativa	4
32	Kimball AB	HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response): a novel clinical endpoint to evaluate therapeutic outcomes in patients with hidradenitis suppurativa from the placebo-controlled portion of a phase 2 adalimumab study	2
33	Matusiak Ł	Psychophysical aspects of hidradenitis suppurativa	3
39	Hessam S	A Novel Severity Assessment Scoring System for Hidradenitis Suppurativa	3
27	Esmann S	Psychosocial Impact of Hidradenitis Suppurativa: A Qualitative Study	3
28	Kirby JS	Association of resilience with depression and health-related quality of life for patients with hidradenitis suppurativa	3
29	Kouris A	Quality of Life and Psychosocial Implications in Patients with Hidradenitis Suppurativa	3
38	Matusiak Ł	Hidradenitis suppurativa markedly decreases quality of life and professional activity	4
31	Zouboulis CC	Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity	4
32	Zouboulis CC	European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa	4
33	Werth J von der	Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa	4
34	Scheinfeld N	Reduction in pain scores and improvement in depressive symptoms in patients with hidradenitis suppurativa treated with adalimumab in a phase 2, randomized, placebo-controlled trial	2
43	Revuz JE	Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: Results from two case-control studies	3
36	Sartorius K	Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity	3

Cuadro 2. Nivel de evidencia (NE) de la bibliografía seleccionada (continúa en la siguiente columna)

Ref.	Autor	Título	NE
37	Zweegers J	Body mass index predicts discontinuation due to ineffectiveness and female sex predicts discontinuation due to side-effects in patients with psoriasis treated with adalimumab, etanercept or ustekinumab in daily practice: a prospective, comparative, long-t	4
38	Clemmensen OJ	Topical Treatment of Hidradenitis Suppurativa with Clindamycin	3
39	Vargas-Schaffer G	Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience	4
40	Pascual JC	Topical 15% resorcinol for hidradenitis suppurativa: An uncontrolled prospective trial with clinical and ultrasonographic follow-up	4
41	Riis PT	Intralesional triamcinolone for flares of hidradenitis suppurativa (HS): A case series	3
42	Gener G	Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: A series of 116 consecutive patients	3
43	Dessinioti C	Oral clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa: a prospective study and 1-year follow-up	3
44	Ochi H	The effect of oral clindamycin and rifampicin combination therapy in patients with hidradenitis suppurativa in Singapore	4
45	Join-Lambert O	Efficacy of ertapenem in severe hidradenitis suppurativa: a pilot study in a cohort of 30 consecutive patients	3
46	Ingram JR	Interventions for Hidradenitis Suppurativa Updated Summary of an Original Cochrane Review	1
47	Cusack C	Etanercept: Effective in the management of hidradenitis suppurativa	3
48	Adams DR	Treatment of Hidradenitis Suppurativa With Etanercept Injection	2
49	López-Martín C	Respuesta parcial de etanercept en el tratamiento de la hidradenitis suppurativa	4

Cuadro 2. Nivel de evidencia (NE) de la bibliografía seleccionada (continuación)

Ref.	Autor	Título	NE
50	Blok JL	Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum	3
51	Huang CM	A New Perspective on Isotretinoin Treatment of Hidradenitis Suppurativa: A Retrospective Chart Review of Patient Outcomes	4
52	Riis PT	The role of androgens and estrogens in hidradenitis suppurativa - a systematic review	1
54	Mortimer P	A double-blind controlled crossover trial of cyproterone acetate in females with hidradenitis suppurativa	2
55	Alavi A	Approach to the Management of Patients With Hidradenitis Suppurativa: A Consensus Document	4
56	Peng P	Management of hidradenitis suppurativa in pregnancy	4
57	Verdolini R	Metformin for the treatment of hidradenitis suppurativa: A little help along the way	3
58	Hajheydari Z	Comparison of efficacy of Azithromycin vs Clindamycin and erythromycin in the treatment of mild to moderate acne vulgaris	2
59	Armyra K	Hidradenitis suppurativa treated with tetracycline in combination with colchicine: a prospective series of 20 patients	4
60	Kohorst JJ	Surgical Management of Hidradenitis Suppurativa: Outcomes of 590 Consecutive Patients	4
61	Mehdizadeh A	Recurrence of hidradenitis suppurativa after surgical management: A systematic review and meta-analysis	2
62	Kohorst JJ	Patient Satisfaction and Quality of Life Following Surgery for Hidradenitis Suppurativa	3

Fuente: elaboración propia.

Gantena

(Rosuvastatina)

Controla eficazmente



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



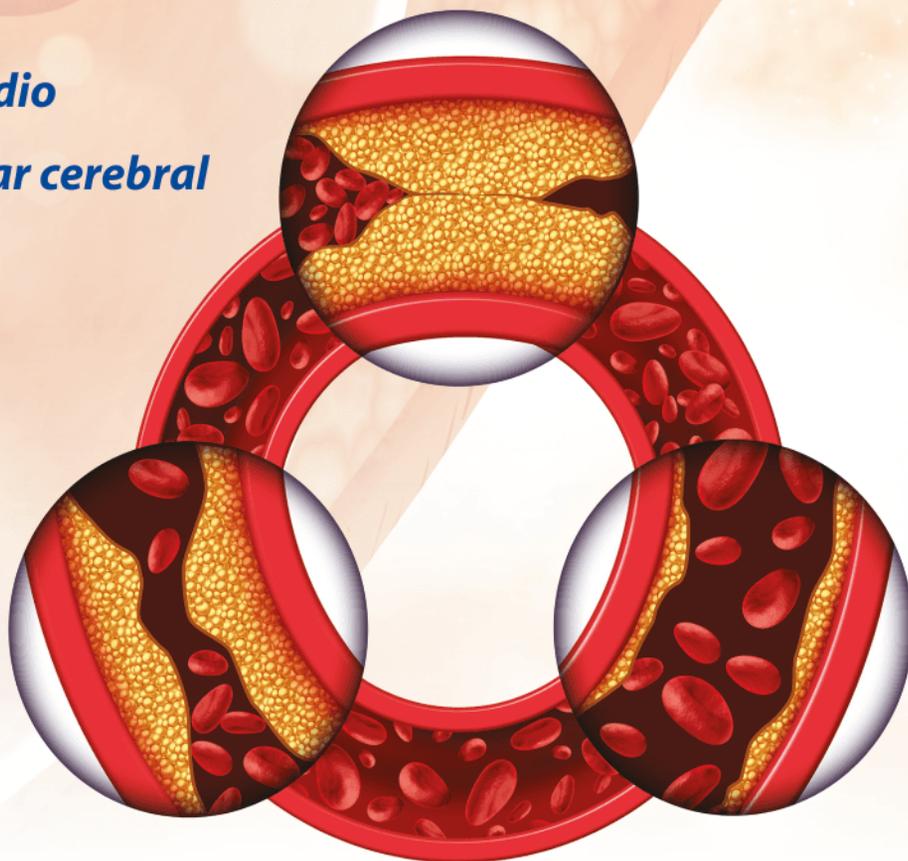
Infarto al miocardio



Accidente vascular cerebral



Coronariopatía



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

Revisar IPP:





Los santos patronos de la medicina, la cirugía y la odontología

Patron saints of medicine, surgery and odontology.

Guillermo Murillo-Godínez

*“Que se alivió, San Benito,
que se murió, doctor maldito”²⁶*

Resumen

En la medicina occidental existen varios santos y santas que fungen como patronos, defensores, cuyo conocimiento es de interés, desde el punto de vista médico-cultural y no solo religioso. Expongo algunos ejemplos representativos de estos santos de la medicina.

PALABRAS CLAVE: Medicina occidental; Santos; Medicina.

Abstract

In western medicine there are several saints who act as patrons, defenders, whose knowledge is of interest, from the cultural medical point of view, and not only religious. I present some representative examples of these saints of medicine

KEYWORDS: Western medicine; Saints; Medicine.

Medicina Interna, práctica privada,
Querétaro, Qro., México.

Recibido: 13 de agosto 2019

Aceptado: 10 de septiembre 2019

Correspondencia

Guillermo Murillo Godínez
tlmx2167747@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como

Murillo-Godínez G. Los santos patronos de la medicina, la cirugía y la odontología. Med Int Méx. 2019 julio-agosto;35(4):585-593.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i4.2467>

ANTECEDENTES

Según el Diccionario de la Real Academia Española, santo es: en el mundo cristiano, una persona declarada santa por la Iglesia, que manda que se le dé culto universalmente; mientras que patrono es: defensor, protector, amparador, o santo elegido como protector de un pueblo o congregación religiosa o civil.¹ En el caso concreto de la medicina, existen varios santos y santas que caben dentro de estas definiciones, cuyo conocimiento es de interés desde el punto de vista médico cultural y no sólo religioso, por lo que el tema se ha tratado con anterioridad en diversas publicaciones científicas laicas,^{2-5,19,21-24} además de en las propiamente religiosas.^{13,14,16,20} A continuación, se analizan algunos de los ejemplos más conocidos, y representativos.

San Lucas, patrono de los médicos en general

*(Lucas) medicorum christianorum
princeps et patronus
Guillermo del Val, Facultad de Medicina
de París, 1542¹¹*

Lucas (de luce, luz) (2-86)^{11,13,20} fue un médico nacido en Antioquia; se le considera patrono de los médicos en general; además de a las ciencias médicas, se dedicó al estudio de las letras (es autor de los libros llamados: Evangelio de Lucas y de Hechos de los Apóstoles) y al de la pintura (se le atribuye una pintura de la Virgen María).² Se convirtió al cristianismo hacia los 40 años¹¹ “por las predicaciones de su pariente San Pablo, de quien se hizo discípulo y compañero”. Predicó el Evangelio de Jesucristo en: Italia (Roma), las Galias, Dalmacia, Macedonia, Libia y Grecia.¹¹ Murió, ahorcado por testimonio de su fe, en Acaya, a los 84 años; su cuerpo fue trasladado a Constantinopla inicialmente y después a Pavia (su cabeza se reverencia

^a “...Reciban los saludos de Lucas, nuestro querido médico, ...” (Col. 4,14).

en Roma).¹³ Se le representa simbólicamente con el toro, con base en una visión del profeta Ezequiel^b. Su fiesta se celebra el 18 de octubre y varios países han adoptado ese día como Día del Médico; también varias asociaciones médicas llevan su nombre.

En el Palacio de Medicina de la Ciudad de México se encuentra su escultura, hecha por Martín Soriano y donada por la Academia de San Carlos el 17 de junio de 1860^c; la escultura se hizo a propuesta, en octubre de 1854, de José Urbano Fonseca, inspector general de Instrucción Pública y miembro de la Junta de Gobierno de la Academia Nacional de San Carlos, presidida, entonces, por Bernardo Couto;² fue hecha de mármol de Carrara y “...pesa poco más de doscientas treinta arrobas y tiene cerca de nueve palmos de altura incluso el plinto...”, el pedestal fue un trabajo dirigido por el director del ramo de arquitectura de la misma Academia, Javier Cavall, colocándosele después ahí la leyenda: “Este santo fue médico”.²

Santos Cosme y Damián, patronos de los cirujanos

Cosme significa: “adornado, bien presentado” y Damián: “domador”.¹²

A los médicos Cosme y Damián^d se les considera, particularmente, patronos de los cirujanos. Cosme y Damián fueron unos ge-

^b Ez 1, 8-10 y 16-17 (Cf. Ap 4, 6-9).

^c Al acto inaugural asistieron: José Bernardo Couto, José Urbano Fonseca, Joaquín Velázquez de León, José María de Lacunza, Sebastián Lerdo de Tejada, Manuel Vilar, Pelegrín Clavé, Martín Soriano, y José Ma. Durán; el discurso estuvo a cargo de Rafael Lucio N.²

^d Por un error, los cristianos de Bizancio honraron a tres pares de santos con los nombres de Cosme y Damián. Los de Arabia, que fueron decapitados durante la persecución de Diocleciano, los de Roma, que murieron apedreados en el curso del reinado de Carino, y los hijos de Teódota, que no fueron mártires.¹²



melos^e nacidos en Cilicia (al sur de Anatolia, Asia menor)^f y profesionales de la medicina, ejerciendo en forma ambulante sin cobrar por sus servicios (apodados por ello Anágyroi, gr. sin dinero)^g. Durante la persecución del emperador Diocleciano (284-305) fueron aprehendidos y torturados (ahogamiento, quemaduras, descoyuntamiento, crucifixión, lapidación, asaeteamiento),¹³ por órdenes de Lisias, gobernador de Egea⁸ y, finalmente, decapitados (c. 303 dC, 17 de octubre); su sepulcro, según la tradición, se encuentra en Cirrus (Siria);¹² fueron convertidos en santos por atribuírseles curaciones milagrosas; después de su muerte, un devoto vio durante un sueño el trasplante de una extremidad inferior de un esclavo moro negro, que acababa de morir por vejez, al diácono caucásico Justiniano, mientras dormía, después de que, a este último, le hicieran una amputación infracondílea por gangrena^{10,27} (lo que ahora sería un homotransplante de donador cadavérico^h); el relato de la cirugía ha llegado a través de la *Leggenda aurea* (*Leyenda dorada*), de Jacobo de la Voragine (o de Varazze; siglo XIII)ⁱ,²⁷ y fue plasmado en diversas pinturas hacia el año 1500, en donde, entre otras formas, a menudo, aparece Cosme sujetando un recipiente

de pomada y Damián sosteniendo un vaso de orina.⁸ La fiesta de estos santos se celebra el 26 de septiembre.^{3,6} A principios del siglo V, se levantaron en Constantinopla dos iglesias en honor de los mártires; una de ellas fue la basílica que el Papa Félix (526-530) erigió en el Foro Romano.¹²

Santos Liborio y Zoilo, patronos de los urólogos

A los santos Liborio y Zoilo se les considera patronos de los urólogos.⁴

Zoilo era un rico joven cordobés, que mostraba continuamente en público sus creencias; en el año 304, fue acusado de *superstitione christianitatis*, por lo que fue apresado, juzgado y condenado a muerte; con el fin de que apostatara, se le torturó azotándolo, y despedazándolo con garfios de hierro, mientras el mártir le espetaba al juez “mientras más maltratas mi cuerpo que tienes ahora en tu poder, más crece mi verdadero bien, que no teme tus tormentos”, después, hízole abrir por la espalda, extrayéndole los riñones, a pesar de lo cual “no murió, siendo el propio Daciano, prefecto romano del siglo IV, el que le corta la cabeza”. Se mandó enterrar el cuerpo entre las sepulturas de peregrinos y extranjeros para que no fuese reconocido. Posteriormente, en el año 613, un noble visigodo llamado Agapio o Agapito II fue elegido obispo de Córdoba (614-618) en el reinado de Sisebuto (612-621); el obispo durante un sueño revelador supo del lugar donde se encontraban los restos de Zoilo, recuperándolos; fueron llevados a la iglesia de San Félix, que desde entonces se llamó de San Zoilo, de donde fueron trasladados en el año 1070 por el conde/Infante Fernán de Carrión, hasta la localidad palentina de Carrión de los Condes, donde se encuentran hasta la actualidad. La iconografía del siglo XVI del martirio del Santo muestra la nefrectomía, hecha a través de distintas incisiones lumbares, dorsales o abdominales.⁴

^e Tenían otros tres hermanos Antimo, Leoncio y Euprepio,⁸ muertos al mismo tiempo que los gemelos.¹²

^f Otros dicen que nacieron en Arabia, en el siglo III, que aprendieron medicina en Siria y que ejercían en Egea (hoy Ayás), Cilicia.^{8,10}

^g Siguiendo el precepto evangélico “lo que habéis recibido gratis, dadlo también gratuitamente” (Mt. 10,8); en una ocasión, una matrona llamada Palladia, liberada de una enfermedad ginecológica, pensando que su mal volvería si no pagaba nada, hizo que Cosme aceptara sus honorarios, “por amor de Cristo”, lo que ocasionó una contrariedad transitoria con su hermano.¹⁴

^h Para otros sería la representación de una técnica de horticultura: el injerto de la variedad de árboles frutales.⁶

ⁱ Aunque, en la leyenda, se cuenta que un camello, presente durante el entierro de los santos, además de explicar a los allí reunidos cómo enterrarlos, habló del homotransplante del miembro pélvico que habían efectuado en vida.⁸

San Liborio fue obispo de Le Mans, en Francia, durante el siglo IV, al que se le ha atribuido, desde finales del siglo XV, un “poder sanador” contra los cálculos urinarios; por lo que es abogado de los dolores de ijada, piedras de los riñones y retención de orina.^{4,9}

Santa Águeda, patrona de las enfermedades de la glándula mamaria

Los santos que están conectados con enfermedades de la glándula mamaria son: Santa Bárbara, Santa Gwen, Santa Apolonia, Santa Cristina, San Wilfredo y San Bernardo, entre otros.

Águeda o Ágata, del griego *agathé*, que significa “bondadosa”, fue una mujer nacida en Catania (Sicilia, Italia), en la vía Biscari, en el año 230; cuando tenía 21 años rechazó las propuestas amorosas del cónsul Quintiliano (o Quiniciano), gobernador de Sicilia, quien la mandó arrestar y se la entregó a Aphrodisia, una mujer que junto con sus hijas tenía un prostíbulo; un mes después fue encerrada en una celda y azotada, quemada con antorchas y atada de pies y manos, estirándola, sufriendo desgarramientos de todo el cuerpo. En una de esas torturas, le cortaron sus pechos con pinzas de acero. Posteriormente fue arrojada moribunda de nuevo a la celda; esa noche fue visitada por San Pedro y un ángel, quienes milagrosamente la curaron. Al día siguiente, Quintiliano se dio cuenta de que había recobrado la salud y ordenó que sembraran su celda con trozos de vidrio, cerámica rota y brasas ardientes y, desnuda, la revolcaron para luego quemarla, muriendo posteriormente (5 de febrero de 251)^k. Su cuerpo fue enterrado por los cristianos en un suburbio de Catania llamado Hybla Maior. Se dice que en el Mo-

nasterio de San Pablo del Monte Athos (Grecia) está el cráneo; en Sorihuela de Guadalimar, en Andalucía, España, se conserva un fragmento del cuero cabelludo y se cuenta que los pechos son conservados como reliquias en el Vaticano. Un año después de su muerte, el volcán Etna entró en erupción y la lava se extendió hacia Catania; entonces los lugareños corrieron al sepulcro de la mártir, lo abrieron, tomaron el velo que cubría su cadáver y regresaron a extenderlo frente a la lava. Inmediatamente la erupción se interrumpió y la lava se detuvo; éste fue el primer milagro atribuido a esta santa; El supuesto velo que detuvo la erupción del volcán es venerado en Ali Superiore, Sicilia. Su festividad es el 5 de febrero. Todos los dedicados al tratamiento y prevención del cáncer mamario son conocidos como “los soldados de Santa Águeda”. En la iconografía es representada como una joven con los senos cortados y en ocasiones con los senos en una bandeja^l o con unas tenazas en la mano; en el Camarín de la Iglesia de San José, Puebla, se encuentra una pintura de la santa hecha por Pascual Pérez El mixtequito (1663-1721).¹⁹

Santa Lucía, patrona de los enfermos de los ojos

Lucía, del latín *lucius*, que significa “luz, luminoso” (283-304), nació y murió en Siracusa, Italia; es la patrona de los enfermos de los ojos. Había sido educada en la fe cristiana y decidió renunciar al matrimonio. Su madre, llamada Eutiquia, padecía constantes hemorragias, y, junto con Lucía, peregrinaron hasta Catania para pedirle a Santa Águeda la curación. Al llegar a la tumba de Águeda, pasaron la noche orando y, mientras dormían, Águeda se apareció y le dijo a Lucía que ella misma poseía dones curativos y que su madre quedaría curada por su fe, lo que sucedió. De vuelta a casa, Lucía pidió a su

^j Según otras versiones fue nativa de Palermo.¹⁹

^k Días después Quintiliano, al tratar de cruzar en una barca el río Simento, uno de sus caballos lo prendió con los dientes por el cuello y otro le propinó una patada, con lo que el cónsul cayó al río y su cuerpo no pudo ser encontrado.¹⁹

^l Los que fueron confundidos con panes, por lo que en algunos lugares el pan es bendecido durante la misa en su fiesta después de la consagración y es llamado el “pan de Águeda”.¹⁹



madre que no la entregara en matrimonio jamás y que repartiera sus bienes entre los pobres. La madre accedió y ambas empezaron a distribuir su patrimonio entre los más desfavorecidos. Sin embargo, tiempo más tarde, su madre la obligó a aceptar en matrimonio a un joven pagano, pero Lucía lo rehusó. Entonces, el joven la acusó de ser cristiana ante el cónsul Pascasio, quien ordenó que la apresaran y la llevaran a un prostíbulo para que fuese violada, a lo que Lucía contestó: “El cuerpo queda contaminado solamente si el alma está consciente”; mientras discutía con el cónsul, el Espíritu Santo la volvió tan pesada que ni siquiera varios bueyes consiguieron moverla. Posteriormente la trataron de quemar en la hoguera, pero como milagrosamente se salvó, le fueron arrancados los ojos, pero ella misma se los recolocó, y finalmente fue decapitada. Lucía aparece en algunos grabados medievales con sus ojos sobre una bandeja. En el año 1039, su cuerpo fue trasladado a Constantinopla^m por orden de la emperatriz Sofía; en 1204, durante la cuarta cruzada, se recuperó el cuerpo y se encuentra, desde 1861, en un sarcófago de vidrio en la Iglesia de San Jeremías, en Venecia; el rostro de la santa fue cubierto con una máscara de plata. Se festeja a Santa Lucía cada 13 de diciembre.¹⁹

Santa Apolonia, patrona de los odontólogos

A Santa Apolonia se le considera patrona de los odontólogosⁿ; Apolonia nació en Alejandría en el año 200; en 216 recibió el bautismo y se convirtió en predicadora, ejerciendo como tal durante 33 años en la Catequesis de Alejandría (llamada Didascalia); en 231 integró la terna junto con Orígenes y Dionisio para dirigir la Didascalia (la elección recayó en Dionisio y no en Apolonia

^m Simultáneamente con el de Santa Águeda, aunque el de ésta fue devuelto después a Catania.¹⁹

ⁿ También se consideran patronos de los odontólogos aproximadamente otros 20 santos, entre los que se encuentran: San Laurencio (contra los dolores en las encías) y Santa Lucía (para las llamadas muelas del juicio).^{5,7}

por su condición de mujer, lo mismo sucedió en el año 247). En 249, bajo el reinado de Decio (248-251), fue capturada y sometida a tortura por sospecha de atentar contra Roma; durante el proceso, le fueron destruidos los dientes con una piedra^o y, al pretender quemarla viva, saltó a la hoguera voluntariamente^p; sin embargo, debido a que las llamas no la consumían, terminaron degollándola. Los dientes fueron recogidos como reliquias y su cabeza se encuentra, dentro de un busto, en la iglesia de Santa María Trastévere en Roma^q; fue canonizada^r en el año 299 por el Papa Marcelino^s, su fiesta es el 9 de febrero, considerado el Día del Odontólogo; se le representa como una joven bonita (a pesar de sus 49 años), sosteniendo en su mano un fórceps (o tenazas) con un molar extraído o con un diente dorado colgado del cuello y con una hoja de palma, como señal de su muerte por martirio; su culto sigue vigente, de tal manera que una oración tradicional en Asturias, España, dice: “Santa Apolonia, aquí estoy, pobre pecador, me duelen los dientes, reconcíliate pronto conmigo y regálame tranquilidad para el cuerpo, para poder olvidar este tormento del dolor de dientes”.^{5,7}

EPÍLOGO

Existen cerca de 300 santos cuyos nombres se han asociado con protección y cura de ciertas

^o Se dice que en ese momento dijo: ¡Que aquellos que hagan memoria con devoción de la intensidad del dolor que sufro no sientan dolor de dientes!, a lo que un ángel le respondió: ¡Apolonia hermana mía, tu ruego será atendido: ¡Has conseguido lo que tanto deseabas, tu esposo Jesucristo ha concedido que cuantos, en lo sucesivo, imploren tu nombre, siendo presa de algún dolor de boca o diente, sean benignamente escuchados por tus méritos!⁵

^p El acto es interpretado por unos como inspirado por el Espíritu Santo y por otros, como un acto suicida.

^q Otras reliquias se encuentran en la Catedral de Plasencia y en la iglesia de San Roque, en Lisboa.

^r Junto con otros 17, entre los que estaba Dionisio.

^s Después fue reanonizada (o canonizada oficialmente), en 1634, por Maffeo Barberini (Urbano VIII).

enfermedades, amparo de médicos y diversos milagros,¹⁹ naciendo por analogía directa con el tipo de martirio del santo en cuestión⁴ o, en el caso particular de algunas enfermedades, se colocaba la imagen del santo en determinada posición: por ejemplo, Francisco de Asís Flores y Troncoso, en su magna obra histórica de la medicina en México, refiere que en el México decimonónico, en las presentaciones obstétricas de nalgas, esperando la versión que produjera el parto normal "... En las casas del vulgo, ya se veía a la vieja devota procurándola por milagro, colgando por los pies a alguna imagen de San Vicente Ferrer, abogado de las embarazadas, para que el niño se pusiera de cabeza...".²⁸

A veces, el santo da su nombre a la enfermedad, como en el caso del llamado "mal de San Juan", en este caso particular se refiere que en Aquisgrán, en 1347, una furiosa agitación se apoderó de todos los que asistían a la fiesta de San Juan; el fenómeno se extendió enseguida por toda la región renana. Por otra parte, en otros tiempos, por ejemplo, el hospital general de París enviaba sus enfermos a la iglesia de San Maturino de Larchant, solicitando la intercesión benéfica del santo. Asimismo, en otra modalidad terapéutica, se refiere como caso ilustrativo que la célebre colonia familiar de Gheel, en Flandes, nació del éxito de una peregrinación terapéutica a Santa Dimpna, registrada desde el siglo XIII.²⁹

REFERENCIAS

- Santo (2ª. acepción); patrono (5ª y 8ª acepciones), en DRAE (<http://dle.rae.es/?id=XPT7wwp>) (consultados el 11-07-2018).
- Zacarias PJ. San Lucas, el santo que fue médico. *Bol Mex His Fil Med* 2002;5(2):30-31.
- de la Garza VL. Cronología histórica de las amputaciones. *Rev Mex Angiol* 2009;37(1):9-22.
- Domínguez FF. El martirio de San Zoilo, una cuestión urológica. Historia y desarrollo de su tradición. *Actas Urol Esp* 2016 jun.;40(5):317-321.
- Flores LJZ, Carvajal LP. Santa Apolonia: historia y leyenda. Patrona de los odontólogos. *Rev Med Universitaria* 2016 ene.-mar.;9(1):34-41.
- Schott H (dir.). Cosme y Damián protegen a los médicos, en: *Crónica de la Medicina*. Intersistemas, México, 2003:65.
- Schott H (dir.). Martirio de la Patrona de los enfermos dentales, en: *Crónica de...*, op. cit., pág. 58.
- Walker VMA. Los santos médicos Cosme y Damián. *RDIM (Revista Digital de Iconografía Medieval)* 2011;III(5):51-60.
- García E, Fatovic S, Sánchez M, Sanz JL, Durrigl MA, Sánchez C y Cols. San Liborio, patrón de la urología europea. La iconografía en Croacia y España. *Arch Esp Urol* 1999;52:1015-1022.
- Daar AS. La religión ante el trasplante de órganos. Xenotrasplante y religión: las principales religiones monoteístas. El trasplante en las Sagradas Escrituras y la literatura relacionada, en: Santiago-Delpín EA, Ruiz-Speare JO. *Trasplante de órganos*. Fundación Telmex-JGH Editores, México, 1999:181-182.
- Bon H. Médicos cristianos y santos médicos, en: *Medicina Católica*. Edit. Luis Pasteur, Buenos Aires, 1944:41-42 (traducción de A. Gregori).
- Santos Cosme y Damián. SCTJM, 1999 (http://www.corazones.org/santos/cosme_damian.htm) (consultado el 02-08-2018).
- De Paula MF. *Flos Sanctorum de la familia cristiana*. Edit. Santa Catalina, Buenos Aires, 1943:passim.
- Englebert O. La flor de los santos o Vida de santos para cada día del año. Librería Parroquial de Clavería, México, 1985:347-348 (original: *La fleur des saints ou Vie des saints pour chaque jour de l'année*).
- Englebert O. Patronos de cofradías y curanderos, en: *La flor de los santos...*, op. cit., págs. 491-497 (lista formada por extractos del *Diccionario Hagiográfico de Migne*).
- Parra ST. Santos patronos y protectores, en: *Diccionario de los Santos*. Historia, atributos y devoción popular. Ediciones Paulinas, México, 2011:177-183.
- Monterrosa PM, Talavera SL. Los santos patronos y sus patronazgos, y los patronazgos, en: *Símbolos Cristianos*. Instituto Nacional de Antropología e Historia, México, 2004:351-386, y 387-430 (Colección: *Obra varia*).
- Rouillard P. Los santos patronos, en: *Diccionario de los santos de cada día*. Ediciones oikos-tau-Vilassar de Mar, Barcelona, 1966:345-359.
- Ortiz-Hidalgo C. Águeda de Catania: santa patrona de las enfermedades de la glándula mamaria. *Gac Med Mex* 2011 sept.-oct.;147(5):437-443.
- Salesman E. San Lucas Evangelista, en: *Vidas de Santos*. Edit. San Pablo, Ecuador, 2007;4:100-103.
- Peltier LF. Patron saints of medicine. *J Clin Orthop Relat Res* 1997 Jan. 1;(334):374-379].
- Matthews L. SS. Cosmas and Damian— Patron Saints of Medicine and Pharmacy. Their cult in England. *Medical History* 1968;12(3):281-288.
- Rutt R. Saints Cosmas and Damian: Patron Saints of Medicine. A Story from Prayers and Pictures? *JMB (Journal of Medical Biography)* 1994 feb. 1;2(1):48-52.



24. Fatović-Ferenčić S, Dürrigl M-A. The Sacred Disease and Its Patron Saint. *J Epilepsy & Behavior* 2001 Aug.;2(4):370-373.
25. Delaney JJ. The Saints as patrons and intercessors, en: *Dictionary of Saints*. Doubleday & Co. Inc., Garden City, NY, 1980:601-603.
26. Citado en: Padrón F. Personajes, en: *El médico y el folklore*. Talleres gráficos de la editorial universitaria, San Luis Potosí, SLP, 1956:169.
27. Ferrer JJ. La religión ante el trasplante de órganos. Los trasplantes de órganos en la teología moral católica. Introducción, en: Santiago-Delpín EA, Ruiz-Speare JO. *Trasplante de órganos...*, op. cit., pág. 172.
28. Flores y T F de A. Obstetricia, en: *Historia de la Medicina en México*. Instituto Mexicano del Seguro Social, México, 1982;III:598 (edición facsimilar de la de 1888, de la Oficina de Tipografía de la Secretaría de Fomento).
29. Postel J, Quérel C (comps.). *El loco en la sociedad medieval*. La curación milagrosa: las peregrinaciones terapéuticas, en: *Historia de la Psiquiatría*. Fondo de Cultura Económica, México, 1987:67-68 (original: *Nouvelle Histoire de la Psychiatrie*, Editions Privat, Tolosa, 1983).

ANEXOS

Anexo 1. Santos patronos, y curanderos^{a,b,15}

- Santa Ágata, patrona de las nodrizas, se le invoca contra las enfermedades de los senos.
- San Amable, se le invoca para los locos.
- San Andrés, es invocado por las mujeres que quieren ser madres.
- San Antonio del desierto, se le invoca contra los contagios, las enfermedades de la piel.
- San Arnulfo de Soissons, es invocado para las mujeres encinta.
- Santa Audrey o Eteldreda, se supone que cura los dolores de garganta.
- Santa Balbina, es invocada en contra de las escrófulas.
- San Baltazar, es invocado contra la epilepsia.
- Santa Bárbara, es invocada contra los rayos y la muerte súbita.
- San Benito, es invocado contra las inflamaciones, las erisipelas, la fiebre y los cálculos.
- Santa Bibiana, se le invoca contra los dolores de cabeza y la epilepsia.
- San Blas, es invocado contra la tos, las paperas, el bocio y las enfermedades de la garganta.
- San Bricio, es invocado contra los dolores de vientre.
- San Bruno, es invocado contra la peste.
- San Capracio de Lérins, es considerado curandero de los reumatismos y de las enfermedades nerviosas.
- Santa Catalina de Suecia, es invocada contra los abortos.
- Beato Carlos el bueno, es invocado contra las fiebres.
- San Cristóbal, se le invoca contra la muerte súbita y los dolores de dientes.
- San Claro, es invocado contra los males de la vista.
- Santa Clara, se le invoca contra las enfermedades de los ojos.

^a Lo referido en los anexos es sólo a manera de muestra, ya que se pueden consultar otras listas existentes^{17,18,25} o se puede hacer referencia a los 14 “santos auxiliares” (3 mujeres y 11 hombres), cuyo culto surgió en Alemania en 1445.¹⁹

^b En cuanto a la terminología médica, en los anexos se conserva la escrita en la referencia citada.

- San Clemente, se le reza por los niños enfermos.
- San Cloud, se le invoca contra los furúnculos.
- San Conrado de Plasencia, es invocado contra las hernias.
- San Ciriaco, es invocado contra las enfermedades de los ojos.
- San Dionisio el Aeropagita, es invocado contra los males de la cabeza.
- San Emiliano, es invocado contra las hernias, los cálculos y los dolores de cabeza.
- San Friaco, es invocado contra las hemorroides.
- San Francisco Xavier, se considera que preserva o cura la peste.
- Santa Genoveva, es invocada contra la fiebre.
- San Ghislain, es invocado contra las convulsiones en los niños.
- San Gil, patrono de los tullidos; se le invoca contra el cáncer, la esterilidad de las mujeres y la locura.
- Santa Godeliva, es invocada contra los males de garganta y contra las anginas.
- San Guido, es invocado contra la rabia, contra la necesidad anormal de dormir y la epilepsia.
- San Humberto, es invocado contra la fiebre.
- San Juan Bautista, es invocado contra los espasmos, las convulsiones y la epilepsia.
- San Jorge, es invocado contra el herpes.
- San Lorenzo, es invocado particularmente contra el lumbago.
- San Leonardo, es invocado para los partos.
- San Loup, es invocado contra la epilepsia y contra las enfermedades de las entrañas.
- Santa Lucía, es invocada contra las enfermedades de los ojos, la disentería, y en general contra cualquier hemorragia.
- San Marcos, es invocado particularmente contra la sarna.
- Santa Margarita, cura las enfermedades de los riñones y acude en auxilio de las parturientas.
- Santa María de Oignies, es invocada contra las fiebres y para las mujeres encinta.
- San Matías, es invocado particularmente contra las viruelas.
- San Maturino, es invocado contra la locura.
- San Mauro, es invocado contra la coriza.
- San Mauricio, se le invoca contra la gota.
- San Medardo, se le invoca contra los dolores de dientes.
- San Ouen, se le invoca contra la sordera.
- San Pablo, se le invoca contra las mordeduras de serpientes.
- Beato Peregrino, es invocado contra los dolores de dientes.
- San Pedro Crisólogo, es invocado contra la rabia y las fiebres viciosas.
- San Pedro Damián, cura los dolores de cabeza.
- San Prix, es invocado contra las enfermedades incurables.
- San Quintín, es invocado contra la tos.
- San Ramón Nonato, patrono de las parteras, se le invoca para las mujeres en trance de alumbramiento y para los niños pequeños.
- San Remaclo, es invocado contra la esterilidad de las mujeres.
- San Roque, se le invoca contra la peste y las enfermedades de las rodillas.
- San Romano, se le reza para los frenéticos y los ahogados.
- San Servais, es invocado contra los dolores de piernas.
- San Segismundo, es invocado contra las fiebres.



- San Vaast, se le invoca para los niños que tardan en caminar.
- San Valentín, es invocado particularmente contra la epilepsia,²⁴ la peste y los desvanecimientos.
- San Willibrord, es invocado contra la epilepsia y las convulsiones.
- San Wolfango, es invocado particularmente contra la parálisis y la apoplejía.

Anexo 2. Santos patronos y protectores¹⁶

Enfermedad del cáncer: Peregrino.

Enfermedades contagiosas: Antonio, Jorge.

Enfermedades y dolores de cabeza: Amable, Dionisio el Aeropagita, Emiliano, Esteban, Gereón, y Teresa de Ávila.

Enfermedades y dolores de dientes: Apolonia, Medardo, Osmundo y Peregrino.

Enfermedades y dolores de garganta: Audrey o Eteldreda, Blas, Gudelia y Quintín.

Enfermedades y dolores de ojos: Clara de Asís, Claro, Ciriaco, Lucía y Otilia.

Enfermedades y dolores del intestino: Erasmo y Lupo.

Enfermedades y dolores del oído: Ouén.

Enfermedades y dolores mentales: Amable, Bibiana y Dymna.

Enfermedades y dolores musculares y reumáticos: Conrado de Plasencia, Capracio y Santiago el mayor.

Enfermedades venéreas: Bricio, Friaco y Jorge.



En Infecciones
urinarias

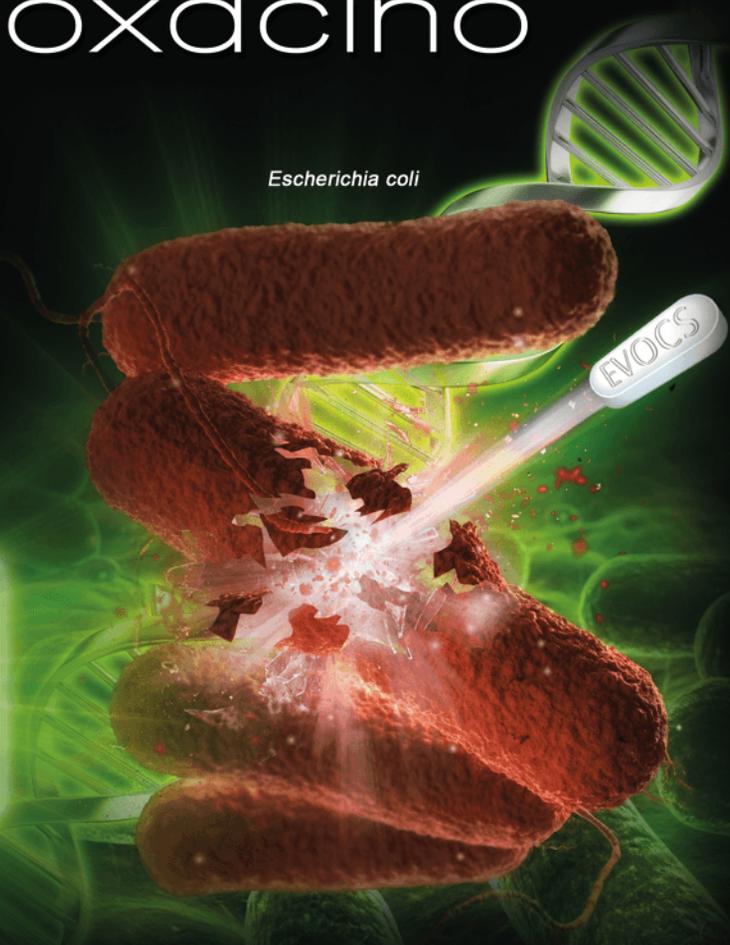
EVOCS[®] III

levofloxacinó

Una toma al día.¹

Alto índice de cumplimiento
de tratamiento.^{1,2,3,4}

Escherichia coli



Impida su evolución desde el **DNA**



www.liomont.com

BIBLIOGRAFIA: 1-Madróñero Carlos López. Fluoroquinolonas en infecciones respiratorias comunitarias. Grupo de Patología Infecciosa y Antimicrobianos de la SEMG. Santiago de Compostela. Junio 2004. 2-Monteverde A, Feldman Ch. Fluoroquinolonas respiratorias como antibiótico de primera línea en neumonía adquirida a la comunidad, posición en contra. Revista Argentina de Medicina Respiratoria. N.1: 28-31. 2008. 3-Castells, A. Vallano, D. Company, D. Rigau y J.M. Arnau. Utilización hospitalaria de levofloxacinó. Servicio de Farmacología Clínica, Fundació Institut Català de Farmacologia; Servicio de Farmacia Clínica, Hospital Universitari Vall de Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona Rev Esp Quimioterap. Junio 2003; Vol.16 (Nº 2): 221-226 2003. 4-Giglio M, M. Soledad, Forte T, Lorena, Herve E, Beatrice et al. Susceptibilidad in vitro de patógenos respiratorios a levofloxacinó y otros antimicrobianos. Rev. chil. infectol., 2000, vol.17, no.1, p.18-24. ISSN 0716-1018. No. de Ingreso SSA: 083300203AS113





Investigación científica: la colina que aparenta ser una montaña

Scientific research: the hill that appears to be a mountain.

Jorge Osada,¹ Luis Aguilar²

La investigación científica, y su consiguiente publicación, ha aumentado en los últimos años de manera progresiva tanto en artículos publicados, como en el número de revistas científicas que los presentan.¹ Este crecimiento, influido sobremedida por la facilidad de comunicación informática, ha sido aprovechado inmensamente por diversos grupos que se han desarrollado y afianzado sus posiciones como fuentes de conocimiento y referencia científica en diversas áreas. En la actualidad, se puede afirmar que navegar en la vasta red informática sin encontrar referencias científicas o a sus autores es algo inverosímil. A pesar de este desarrollo, y de su gran número de beneficios y beneficiarios, su gran potencial todavía no es aprovechado por la mayoría de los profesionales, científicos e investigadores.²

Existe una gran cantidad de ideas de investigación no realizadas, así como investigaciones truncadas y artículos no publicados. Si se reportara en diversas realidades la relación entre los artículos publicados y los primeros, o incluso los artículos desarrollados y que simplemente terminan como un “abstract” o un comentario interesante (con suerte, hechos a conocer gracias a la “literatura gris”), seguramente hallarían una diferencia abismal.³ Nos encontramos en una situación similar a la que se vivió en épocas antiguas, tenemos un amplio mundo para descubrir y desarrollar, pero el temor a lo desconocido, es decir, a la investigación y sobre todo su publicación, atrapa a muchos. Muchas personas son expuestas a la comunidad científica de una manera obligada y poco llamativa, siendo muchas veces presionados para realizar proyectos, incluso sin haber desarrollado las bases mínimas para realizarlos. Esto origina individuos que solo ven a la investigación como un paso para cumplir un objetivo académico y no como una fuente de conocimientos y desarrollo.

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

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

Recibido: 6 de diciembre 2018

Aceptado: 10 de enero 2019

Correspondencia

Jorge Osada Lij
jorge.osada@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Osada J, Aguilar L. Investigación científica: la colina que aparenta ser una montaña. Med Int Méx. 2019 julio-agosto;35(4):594-595.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i4.2784>



La investigación, entonces, es tratada como un arte enigmático y perverso, que deja una huella negativa en muchos. Son importantes, entonces, las primeras exposiciones al mundo de la investigación científica. Se debe recordar que el desarrollo de la investigación afecta a toda la población y no solo a un pequeño grupo. Es fundamental impulsar el desarrollo personal y científico de los estudiantes, exponerlos a ideas y métodos que puedan entender y aplicar y trabajar juntamente con ellos, y no sobre ellos, enseñándoles a superar paso a paso cada etapa de un trabajo de investigación.

Deben recordar, tanto autores como revisores, que los pasos a seguir en la investigación no fueron diseñados para torturar al alumno ni al investigador, sino para mejorar la calidad de su

trabajo y facilitar su crecimiento. Al eliminar las trabas y desigualdades se estimula el desarrollo humano, así como científico, eliminando el desconocimiento, las dudas y los miedos intrínsecos en este tema. Debemos entender que la montaña que es la investigación no es más que una colina si existen los medios adecuados para enfrentarla y superarla.

REFERENCIAS

1. Crespi GA, Geuna A. An empirical study of scientific production: A cross country analysis, 1981-2002. *Research Policy* 2008;37(4):565-79.
2. Scherer RW, Ugarte-Gil C, Schmucker C, Meerpohl JJ. Authors report lack of time as main reason for unpublished research presented at biomedical conferences: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 2015;68(7):803-10.
3. Scherer RW, Langenberg P, von Elm E. Full publication of results initially presented in abstracts. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):MR000005.

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.

NUEVO



Garbican®

Pregabalina

INHIBE LOS NEUROTRANSMISORES RELACIONADOS CON DOLOR¹

EFICACIA COMPROBADA EN EL MANEJO DE NEUROPATÍAS.^{3,5,6}



DOSES
2 A 3 
VECES 
AL DÍA⁸



LIOMONT
ETICA FARMACIUTICA DESDE 1938

www.liomont.com

BENEFICIOS:

Primera línea de tratamiento en neuropatías según la FESN.³

EFICACIA

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 PLAZO⁵

Baja incidencia de eventos adversos.⁵

Buena tolerabilidad.⁶

Bajo riesgo de interacciones medicamentosas.⁷

EL MEJOR ACTO PARA SU PACIENTE

Referencias:

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

Reg. Núm. 088M2015 SSA/IV. No. de Ingreso: 17330020203751.



Tres desafortunados enemigos de la salud de la población

Three unfortunate enemies of the health of the population.

Manuel González-Ortiz,¹ Elvira Graciela Alexanderson-Rosas,² María Guadalupe Castro-Martínez,³ Manuel Duarte-Vega,⁴ Juan Carlos Garnica-Cuéllar,⁵ Eduardo Márquez-Rodríguez,⁶ Esperanza Martínez-Abundis,¹ Luis Eduardo Morales-Buenrostro,⁷ Enrique Cuitláhuac Morales-Villegas,⁸ Alfredo Israel Servin-Caamaño²

¹ Instituto de Terapéutica Experimental y Clínica, CUCS, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

² Departamento de Medicina Interna, Hospital General de México, Secretaría de Salud.

³ Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

⁴ División de Medicina Interna, Hospital Civil Juan I Menchaca, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

⁵ Departamento de Endocrinología, Centro Médico Nacional 20 Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

⁶ Dirección Médica, Instituto Jalisciense de Metabolismo, Guadalajara, Jalisco, México.

⁷ Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

⁸ Centro de Investigación Cardiometa-bólica de Aguascalientes, Aguascalientes, México.

Recibido: 2 de junio 2019

Aceptado: 11 de junio 2019

Correspondencia

Manuel González Ortiz
uiec@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como

González-Ortiz M, Alexanderson-Rosas EG, Castro-Martínez MG, Duarte-Vega M y col. Tres desafortunados enemigos de la salud de la población. Med Int Méx. 2019 julio-agosto;35(4):596-608.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i4.3251>

Resumen

Tres enfermedades con alta prevalencia en la población adulta, especialmente en México, son la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial y la hiperuricemia-gota; entre ellas comparten características fisiopatológicas que favorecen su aparición como un conjunto en los pacientes y cuyos tratamientos van frecuentemente de la mano, lo que ha permitido que en las siguientes líneas puedan describirse tales enfermedades como los tres desafortunados enemigos de la salud de la población.

PALABRAS CLAVE: Diabetes mellitus tipo 2; hipertensión arterial; hiperuricemia; gota.

Abstract

Three diseases with a high prevalence in the adult population, especially in Mexico, are type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension and hyperuricemia-gout; they share among them pathophysiological characteristics that favor their appearance as a group in the patients and whose treatments are frequently in the same way, the above-mentioned has allowed that in the following lines can be described such diseases as the three unfortunate enemies of the health of the population.

KEYWORDS: Type 2 diabetes mellitus; Arterial hypertension; Hyperuricemia; Gout.



ANTECEDENTES

El organismo humano es una máquina casi perfecta donde los diversos tejidos, órganos y aparatos se ven íntimamente interconectados para mantener la homeostasia que permite la salud de un individuo; sin embargo, al romperse ese equilibrio de la naturaleza por algún trastorno genético o por la participación de un medio ambiente adverso y en ocasiones por ambos, aparece la enfermedad que se expresa de múltiples formas. Esta intercomunicación orgánica hace casi imposible que en el caso de la aparición de alguna enfermedad y en especial de las denominadas crónicas, no se vean afectadas otras áreas del ser, que pudieran considerarse incluso alejadas unas de otras; de ahí que en las siguientes líneas se describirán tres desafortunados enemigos de la salud de la población: diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial e hiperuricemia-gota, que tienen mucho en común y cuyas características epidemiológicas, fisiopatológicas y de tratamiento van más allá de la sola coincidencia.

Epidemiología

Diabetes

La diabetes mellitus es un problema de salud muy importante y representa una de las principales causas de muerte y discapacidad en el mundo, afecta a las personas en edad productiva y les reduce la esperanza de vida. La Federación Internacional de Diabetes (IDF) estimó en 2017¹ una prevalencia de diabetes mellitus de 425 millones de los adultos entre las edades de 20 a 79 años, con prevalencia mundial calculada de 8.8%. De continuar esta tendencia, para el año 2045, existirán 629 millones de personas con diabetes mellitus. El mayor incremento se producirá en las regiones donde la economía cambia de un nivel de ingresos bajos a otro de ingresos medios; además, se prevé que el número de personas en

edad laboral con diabetes mellitus aumentará a 438.2 millones. La prevalencia por género se estima en mujeres de 8.4% y de 9.1% en los hombres, con mayor prevalencia en el grupo de 65 a 79 años. Los cinco países con mayor número de personas con diabetes mellitus en orden descendente son: China, India, Estados Unidos, Brasil y México.

En México en 2016 se reportó una prevalencia de diabetes mellitus de 9.4% en adultos mayores de 20 años,² lo que equivalía a más de 6.4 millones de personas con el diagnóstico y se había incrementado a cerca de 60,000 casos más que en 2012.³ Por género, se reportó prevalencia global de 10.3% en mujeres y 8.4% en hombres; porcentajes que fueron diferentes de acuerdo con la localidad; en las zonas urbanas fue de 10.5 vs 8.2% y en las rurales de 9.5 vs 8.9%, respectivamente. En las mujeres, la mayor prevalencia de diabetes mellitus se observó en el centro del país (11.7%), mientras que en los hombres se observó en la región sur (11.2%).² En los adultos de 40 a 59 años la prevalencia se elevó en 39.6%, pero el mayor aumento se observó en la población de 60 a 69 años (32.7% en las mujeres y 27.7% en los hombres) que corresponde a incremento de 13.2% respecto al año 2012. La edad en que se establece el diagnóstico de diabetes mellitus aumentó de 47.3 años a 49.0 años entre 2000 y 2016.^{2,3}

La diabetes mellitus ha sido responsable de 10.7% de la mortalidad mundial; alrededor de 46.1% de las muertes por esta enfermedad en el grupo de 20 a 79 años ha afectado a personas menores de 60 años.¹ México tiene la mayor contribución a la mortalidad por diabetes en el continente americano y el tercer lugar en el mundo.⁴ A pesar de tan alarmantes datos, solo 15.2% reportó una medición de hemoglobina glucosilada fracción A1c (A1c) [12.1% en los hombres y 17.5% en las mujeres], 4.7% reportó medición de microalbuminuria y 20.9% de los

pacientes con diabetes mellitus reportó revisión de los pies en el último año.²

La diabetes mellitus tipo 2 se asocia con hipertensión arterial, hipercolesterolemia e hiperuricemia-gota, lo que aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) como la enfermedad de arterias coronarias, el infarto de miocardio (IM), el evento vascular cerebral (EVC) y la enfermedad arterial periférica.¹ La prevalencia de la combinación de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial se reporta en 48.1%. Esta prevalencia aumenta a 50.4% si las personas viven en áreas urbanas y a 60% si tienen 60 o más años de edad. El 50.4% de las personas con diabetes mellitus también tienen diagnóstico médico previo de hipercolesterolemia, que aumenta a 52.6% si viven en zona rural y a 55.5% si tienen entre 40 y 59 años. El 40.4% de las personas con diabetes mellitus 2 tienen, además, obesidad; esta prevalencia aumenta a 49.7% si tienen entre 40 y 59 años.³

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es una enfermedad crónica caracterizada por el incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea en las arterias y es un factor de riesgo de ECV, como la EVC isquémica y hemorrágica, el infarto de miocardio y la insuficiencia cardíaca (IC).⁵ Se considera la primera causa de muerte y discapacidad en el mundo. En el estudio del norte de Manhattan el porcentaje de ECV atribuible a hipertensión arterial fue de 32% en mujeres y de 19% en hombres y más elevado en población negra (36%) en comparación con la blanca (21%).^{5,6} La hipertensión arterial se considera la segunda causa de enfermedad renal crónica (ERC) después de la diabetes mellitus y contabiliza 34% de los casos de manifestación incidental de la ERC.^{5,6}

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que existen mil millones de personas

en el mundo que padecen hipertensión arterial, y es habitual que los pacientes tengan, además, otros factores de riesgo, como tabaquismo, obesidad, diabetes mellitus 2 y dislipidemia, lo que incrementa el riesgo de ECV.⁶ Datos de la Organización de las Naciones Unidas muestran que uno de cada tres adultos en el mundo tiene hipertensión arterial. La Organización Panamericana para la Salud estima que durante los próximos 10 años ocurrirán aproximadamente 20.7 millones de defunciones por ECV en América, de las que 2.4 millones se atribuirán a la hipertensión arterial. Según datos del estudio de Framingham, la incidencia aumenta con la edad en varones (3.3 a 6.2) y en mujeres (1.5 a 6.8) en los rangos de edad de 30 a 39 y de 70 a 79 años,⁶ respectivamente, hecho observado en los reportes de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012⁷ y confirmados en la ENSANUT medio camino 2016,² donde pudo evidenciarse en la primera una prevalencia total de 31.5%, en hombres de 32.4% y en mujeres de 30.7%, con mayor porcentaje en los adultos con obesidad (42.3%), que en adultos con índice de masa corporal (IMC) normal (18.5%), así como mayor en adultos con diabetes mellitus (65.6%) que sin ella. Se determinó que existían en México 22.4 millones de pacientes con hipertensión arterial de los que solo 5.7 millones estaban controlados. Del total de pacientes con hipertensión arterial 49.3% desconocía que padecía la enfermedad.² La encuesta llamada de medio camino concluyó que 25.5% de los adultos mexicanos tiene hipertensión arterial, de los que un poco más de la mitad conocía su diagnóstico al momento de realizar el estudio. De los adultos con diagnóstico médico previo de hipertensión arterial, casi la mitad de ellos tenía valores de presión arterial mayores de los considerados en control. Se observa que no han ocurrido cambios estadísticamente significativos en la prevalencia con respecto a 2012 y 17.3 millones de adultos mexicanos continúan con hipertensión arterial.⁷ Lo cierto es que la pre-



valencia en México de la hipertensión arterial es de las más elevadas en el mundo, aunque se observa estabilización de la tendencia creciente en los últimos años, pero es evidente que aún existe retraso en el diagnóstico oportuno y en el tratamiento específico de la enfermedad y de sus comorbilidades.^{2,5}

Hiperuricemia-gota

La prevalencia de gota varía entre 0.03 y 15% con valor promedio de 1-2% en los países occidentales. Su incidencia se estima en aproximadamente 1 o 2 por 1000 habitantes. Las diferencias reportadas en la bibliografía con frecuencia se relacionan con la metodología y el tipo de estudio realizado, hay que considerar que en los estudios de epidemiología de la gota no se aplican los criterios diagnósticos, sino que en la mayoría de los casos las estimaciones se realizan con base en un diagnóstico por referencia del propio paciente o a partir de datos existentes en las bases de datos administrativas, que en general muestran baja concordancia con los criterios diagnósticos.⁸

La epidemiología de la gota está estrechamente relacionada con la de la hiperuricemia, su principal factor de riesgo. La prevalencia de hiperuricemia es de alrededor de 10%; aproximadamente 10% de los individuos con hiperuricemia padece gota y entre 80 y 90% de los pacientes con gota tienen hiperuricemia.⁸

Algunos autores comentan que al parecer existe incremento en la incidencia de la gota, aunque la validez de los estudios en los que se basan es baja. De todas formas, debido a la estrecha asociación de esta enfermedad con factores de riesgo relacionados con el estilo de vida y con la edad, es lógico pensar que la prevalencia puede estar en aumento.⁹ Diversos estudios han demostrado que el consumo de alcohol en

hombres y en mujeres se asocia con concentraciones más elevadas de ácido úrico y gota; así, el riesgo de padecer gota es 2.5 veces mayor entre los hombres que consumen 50 g o más de alcohol al día, comparados con los que no beben alcohol.¹⁰ Asimismo, la hiperuricemia-gota se relaciona con otras enfermedades, como litiasis renal, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus 2, dislipidemia, obesidad, síndrome metabólico y aumento del riesgo cardiovascular.^{11,12}

Se ha mencionado una prevalencia de hiperuricemia de 20 a 40% en pacientes con hipertensión arterial sin tratamiento y en aproximadamente 50 a 70% de los pacientes con enfermedad renal crónica e hipertensión arterial. La gota prevalece en 2 a 12% de los pacientes con hipertensión arterial. La prevalencia de hiperuricemia se incrementa con el aumento de la presión arterial en la población en general y el riesgo de hipertensión arterial aumenta con el incremento de las concentraciones de ácido úrico.¹³

Por cada mg/dL de incremento en las concentraciones de ácido úrico, el riesgo de diabetes mellitus 2 aumenta entre 15 y 20%, independientemente de otros factores de riesgo de diabetes mellitus 2, como edad, IMC, consumo de alcohol o tabaco, niveles de actividad física, hipertensión arterial, concentraciones de glucosa, colesterol, creatinina sérica y triglicéridos.¹³

La carga que genera la hiperuricemia-gota es importante en términos sociales y económicos. Los pacientes con ataques de gota o con gota crónica tienen puntuaciones bajas en los cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud, fundamentalmente en las áreas de dolor, limitación de la actividad y discapacidad. asimismo, la gota afecta negativamente la productividad laboral, especialmente en pacientes resistentes al tratamiento hipouricemiante.¹¹

Fisiopatología

Diabetes

El metabolismo del ser humano se enfrenta a un reto nodal, mantener el equilibrio entre la demanda energética y el consumo nutricional. Para su resolución se han gestado mecanismos integrativos que pasan del anabolismo al catabolismo, según las necesidades. La secreción de insulina y la acción de la insulina han provisto una respuesta a este conflicto central, en la búsqueda del entendimiento de la fisiopatología de la diabetes mellitus 2, que ha caminado por muy diversos paradigmas, porque en la actualidad se establece que al menos 11 anomalías conllevan a la pérdida de la homeostasia de glucosa.^{14,15}

La resistencia a la insulina representa la punta de lanza de la patogénesis de las principales alteraciones crónicas de la sociedad moderna, entre ellas las que forman parte de la diabetes mellitus 2 y que junto con la falla en la secreción de la célula β se ven expresadas las diferentes influencias genéticas y ambientales; sin embargo, podemos proponer una descripción unificadora de su patogénesis.

La resistencia a la insulina se define como la incapacidad de las células del músculo, tejido adiposo e hígado, para captar la glucosa circulante en respuesta a la insulina.^{16,17} En un primer paso, esta falla se compensa con la hipersecreción de dicha hormona, lo que genera hiperinsulinismo compensatorio y persistente, que promueve la entrada de glucosa a la célula y suprime la producción de glucosa hepática. En este punto, se crea un periodo de adaptación de la célula β , para mantener la tolerancia a la glucosa en rangos normales. La hipersecreción puede generarse por replicación, neogénesis o por cambios en la tasa de supervivencia de la célula β .^{16,17} En un punto dado, la capacidad de adaptación se rompe y la apoptosis supera a la

replicación y neogénesis, lo que provoca la falla en su producción y, por ende, la disglucemia.

Existen factores moduladores de la respuesta insulínica. En sujetos con obesidad, el incremento de la lipólisis y los ácidos grasos circulantes vulneran la sensibilidad a la insulina en las células blanco y, en consecuencia, se incrementa la producción hepática de glucosa y triglicéridos. La acumulación de triglicéridos se acompaña de hiperglucemia y la cascada de citocinas. En este proceso la capacidad de generar homeostasia pasa desde la disglucemia, habitualmente posprandial, hasta la franca diabetes mellitus 2.^{17,18}

En la ruta de resistencia a la insulina con hiperglucemia e hiperlipidemia, se produce la sobreproducción de agentes reductores de la cadena mitocondrial y especies reactivas de oxígeno (ROS). Asimismo, se activa el complejo NADPH oxidasa, con lo que se crea un proceso de oxidación que pone en riesgo la viabilidad celular.

En este entorno y en condiciones de hiperglucemia, disminuye la expresión de los receptores activados por proliferadores de peroxisoma (PPAR) α , con la consecuente esterificación de los ácidos grasos, inhibición de la β -oxidación y la carnitina palmitoiltransferasa (CPT) 1, con acumulación de la manoil-CoA, propiciadores todos de muerte celular.^{15,18}

La hiperglucemia, de forma paralela a lo anterior, estimula la producción de citocinas inflamatorias, como la interleucina (IL)-1 α y β , el interferón γ (IFN- γ) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), sumamente nocivos para la célula pancreática.

El estado de hiperinsulinismo con resistencia a la insulina favorece la liberación del péptido amiloide, que es antagónico a esa hormona y



genera la acumulación de depósitos fibrilares en los islotes, lo que disminuye su supervivencia.

Asimismo, a finales del decenio de 1960 apareció el trabajo de Perley y Kipnis y su grupo,¹⁸ que comparó la respuesta de la insulina entre una carga de glucosa oral *versus* una carga intravenosa, en el mismo se observa cómo en el primer caso existe respuesta insulínica intensa y aguda, fenómeno que no se replica en el estímulo intravenoso; a ello se le denominó efecto incretina. Posteriormente se descubrieron las hormonas responsables de esta acción, entre las que se encuentran el péptido similar al glucagón (GLP) 1, GIP (polipéptido inhibidor gástrico) y el GLP-2, cuya medicación basada en este sistema incretínico, ya sea por la inhibición de la enzima dipeptidil peptidasa (DPP) 4 que degrada al GLP 1 o por fármacos que mimetizan a esta última, es la que cubre mayor número de procesos fisiopatológicos.

El vertiginoso avance en el conocimiento de la diabetes mellitus 2 permite augurar el descubrimiento de nuevos puertos alterados en su fisiopatología y con ello múltiples posibilidades de intervención terapéutica que permitan mejorar los valores de control de la enfermedad y con ello incidir en la disminución de complicaciones derivadas de la misma.

Hipertensión

La patogénesis de la hipertensión primaria (esencial) permanece incierta, porque es el resultado de numerosas vías. Revisaremos de forma sucinta los aspectos básicos.

Gasto cardiaco. Resultado de la frecuencia de latidos minuto del corazón y el volumen de expulsión (sistólico), que depende, a su vez, de la capacidad de contracción del músculo y la magnitud del compartimiento de los vasos.¹⁹

Resistencia periférica. Regida por cambios anatómicos y funcionales en las arterias de calibre más pequeño y arteriolas.¹⁹

Volumen. Factor inicial en el proceso de la sobrecarga, donde la principal determinante suele ser la ingesta de cloruro de sodio; cuyo consumo puede superar su capacidad de excreción renal, que logra expandir el espacio extracelular y modificar el gasto cardiaco. Con el paso del tiempo este fenómeno modifica la resistencia periférica con el fin de normalizar el gasto; además de que el cloruro de sodio altera otros aspectos de tipo endocrino, paracrino y nervioso, que también modifican la presión arterial.^{20,21}

Sistema nervioso autónomo. Tiene dos tipos de receptores α y β . Los α son principalmente activados por noradrenalina y los β por adrenalina. Los $\alpha 1$ se encuentran en el músculo liso y producen vasoconstricción e incrementan la reabsorción de sodio en los túbulos renales. La estimulación de los $\beta 1$ en el corazón eleva su frecuencia y la potencia de la contracción, que produce aumento en el gasto cardiaco, al mismo tiempo que favorece la liberación de renina en el riñón, en cambio, los $\beta 2$ tienen el efecto contrario: vasodilatación.¹⁹

Sistema renina-angiotensina-aldosterona. La liberación de renina marca la activación del sistema, que en su mayor parte proviene de las arteriolas renales aferentes, los estímulos identificados más importantes para ello son: a) reducción en el transporte de sodio en el asa de Henle; b) estiramiento o reducción de la presión en la arteriola renal aferente; c) estimulación simpática de las células reninógenas. La renina en la circulación actúa en el angiotensinógeno para convertirlo en un decapeptido inactivo, angiotensina 1, que es convertido en el octapéptido activo, angiotensina II, por medio de una enzima convertidora, esta última también modifica otros péptidos, como la bradicinina. La angiotensina II

se fija predominantemente a los receptores de tipo 1 (AT1) en las membranas celulares, lo que produce un efecto presor, estimula a las células del músculo liso en los vasos y la proliferación de miocitos, así como la secreción de aldosterona. Participa en el incremento de la presión arterial y también en el inicio de la aterosclerosis, hipertrofia cardíaca e insuficiencia renal. Caso contrario al estimular el receptor de tipo 2 (AT2) que induce vasodilatación, reduce la proliferación celular, incrementa la excreción de sodio y regula la filtración glomerular.¹⁹

Vasos sanguíneos. El diámetro y la capacidad de distensión en las arterias de resistencia son factores que contribuyen a la regulación de la presión arterial, en consecuencia, pequeñas reducciones en el diámetro interior aumentan la resistencia.

Otro punto es la elasticidad, que con la elevación de la presión arterial suele estar reducida y da como consecuencia que el incremento mínimo de volumen conlleve a un aumento significativo en la presión arterial; valorado esto con la presión de pulso.¹⁹

El endotelio vascular por la liberación de óxido nítrico con actividad vasodilatadora, antiaterogénica y antitrombótica es un mecanismo esencial en la alteración que conduce a vasoconstricción e incremento en la presión arterial.

Adipocinas. Son importantes en el paciente con obesidad abdominal, en quien ocurre aumento en su producción (leptina, IL-6, TNF- α), con un efecto inflamatorio y promotor de resistencia a la insulina, además de antagonizar adiponectina, que es la única con propiedades protectoras, como el incremento en la producción de óxido nítrico.

La endotelina 1, un potente vasoconstrictor, participa en la elevación de la presión arterial, se une a receptores conocidos como ETA y ETB, que

se encuentran en todo el organismo, al estimular los primeros se produce retención de sodio, contracción vascular, fibrosis, proliferación celular, con incremento del estrés oxidativo.

Genética. En aproximadamente 98% de los afectados se considera que existe un trastorno poligénico que interactúa con el medio ambiente, en muy raros casos se ha podido determinar una transmisión mendeliana.¹⁹

De acuerdo con la OMS la hipertensión arterial es la causa número 1 de morbilidad y mortalidad en los adultos en todo el mundo, de tal forma que la comprensión clara de su fisiopatología, su diagnóstico oportuno, independientemente de los criterios utilizados, y el tratamiento adecuado deberían llevar a los pacientes a las metas de control para disminuir sus complicaciones e incrementar el tiempo y calidad de vida.²²

Hiperuricemia-gota

En los humanos, el ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas, de las que dos terceras partes se generan de manera endógena y una tercera parte resulta de factores exógenos (dieta rica en carnes, fructosa, jarabe de maíz o ambos; administración de tiazidas). Las purinas se convierten sucesivamente en inosina, hipoxantina, para luego, con la ayuda de la xantina oxidasa, pase a xantina y finalmente convertirse en ácido úrico, que se filtra libremente en los glomérulos y después de pasar por absorción (segmento 1), secreción (segmento 2) y nuevamente absorción (segmento 3 del túbulo proximal), finalmente hasta 90% se reabsorbe; a pesar de esta alta reabsorción, de todo el ácido úrico que se elimina en 24 horas, 70% se elimina por el riñón, mientras que el restante 30% se elimina por vía gastrointestinal.²³

De esta manera, se entiende que del total de pacientes con gota, 90% corresponde a pacientes



con problemas de eliminación renal del ácido úrico, ya sea por algún grado de insuficiencia renal, medicamentos que disminuyen su eliminación o por incremento en la reabsorción tubular (las mutaciones de los transportadores tubulares son muy raras) y solo 10% de los pacientes tienen problemas de sobreproducción de ácido úrico.²³

La historia natural de la gota comprende cuatro etapas secuenciales, primero aparece la hiperuricemia asintomática (etapa 1), de no corregirse la hiperuricemia puede verse seguida por el ataque agudo de gota (etapa 2), caracterizado por dolor con inflamación y eritema, generalmente monoarticular (aunque puede ser poliarticular) y duración de 3 a 14 días, que de no tratarse adecuadamente, generará más de un ataque agudo de gota con episodios de gota intercrítica entre uno y otro ataque (etapa 3) y finalmente dará lugar a gota crónica tofácea (etapa 4), con depósito continuo de cristales de ácido úrico con formación de tofos subcutáneos, inflamación e, incluso, rigidez articular crónica.

Cada vez existe más evidencia del efecto negativo de la hiperuricemia en otras enfermedades crónico-degenerativas. Dos metanálisis encontraron que por cada mg/dL de ácido úrico mayor de 5 mg/dL existe 6-11% mayor riesgo de sufrir diabetes mellitus.²⁴ Las concentraciones elevadas de ácido úrico correlacionan negativamente con la sensibilidad a la insulina (*Quantitative insulin sensitivity check index*, QUICKI; $r = -0.135$, $p < 0.001$) y correlacionan positivamente con resistencia a la insulina (*homeostasis model assessment of insulin resistance index*, HOMA-IR; $r = 0.164$, $p < 0.001$), además de vincularse con mayor secreción de insulina, pero con caída más rápida en la función residual de la célula β pancreática.²⁵

Además, la hiperuricemia-gota se vincula con mayor frecuencia de hipertensión arterial, IC, infarto de miocardio, EVC, así como mayor pro-

gresión de la enfermedad renal crónica, urolitiasis y finalmente con mayor mortalidad.²⁶ Gran parte de estos efectos se deben a que la xantina oxidasa aumenta los radicales libres de oxígeno, lo que incrementa el estrés oxidativo y ocasiona reducción endotelial de óxido nítrico. Por tanto, los inhibidores de la xantina oxidasa pudieran reducir la frecuencia de estos eventos cardiovasculares y renales, como lo han mostrado algunos estudios. Aún estamos en espera de los ensayos clínicos que corroboren estos hallazgos.²⁷

Tratamiento

Diabetes

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) en conjunto con la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) proponen un enfoque centrado en el paciente para elegir un agente farmacológico. Entre las principales consideraciones están la eficacia del medicamento, las comorbilidades que tenga el paciente, como ECV, IC y enfermedad renal crónica; así como el riesgo de hipoglucemia, el efecto en el peso, el riesgo de efectos adversos, el costo del tratamiento y las preferencias del paciente.²⁸

La mayoría de los pacientes deberán iniciar con metformina como monoterapia después del diagnóstico de diabetes mellitus 2 y deberán continuar con ella a lo largo de la enfermedad, a menos que muestren alguna contraindicación o no sea tolerada. Se puede combinar con cualquier otro antidiabético, existe amplia evidencia de su eficacia y seguridad, no es costosa y quizá pudiera reducir el riesgo de muerte y de eventos cardiovasculares. Datos observacionales acumulados sugieren que puede ser segura con tasa de filtrado glomerular (TFG) de 45 mL/min/1.73 m² o incluso menor, por lo que la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos autoriza su prescripción en TFG ≥ 30 mL/min/1.73 m² y deberá suspenderse si sobrevienen náuseas,

vómitos y deshidratación. Las concentraciones de vitamina B₁₂ deberán medirse con la administración a largo plazo de metformina y sobre todo en los pacientes con anemia y neuropatía periférica.^{29,30}

En los pacientes con ECV establecida, enfermedad renal crónica o ambas los inhibidores de los cotransportadores de sodio-glucosa 2 (iSGLT2) y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (arGLP-1) se recomiendan en el tratamiento, porque han mostrado beneficio cardiovascular y reducción de la progresión de la enfermedad renal crónica; asimismo, deberá preferirse un iSGLT2 si el paciente tiene IC o está en riesgo alto de padecerla, siempre y cuando la TFG sea adecuada.²⁸

Los inhibidores de la DPP 4 (iDPP4), los arGLP-1, los iSGLT2 y las tiazolidinedionas son prioritarios cuando se quiera minimizar el riesgo de hipoglucemia, como en la población adulta mayor. Deben preferirse combinaciones en una misma presentación cuando estén disponibles, tal es el caso de alogliptina más pioglitazona o de linagliptina con empagliflozina. Asimismo, los arGLP-1 y los iSGLT2 pueden promover pérdida de peso o minimizar su ganancia.^{28,31}

Cuando el costo sea un factor preponderante, las sulfonilureas y las tiazolidinedionas son la primera opción, incluso las combinaciones en una misma presentación generalmente reducen los costos, como metformina con sulfonilureas, con iDPP4 o con pioglitazona o, bien, iDPP4 como alogliptina con pioglitazona.^{28,31}

La administración temprana de insulina debe considerarse si existen datos de catabolismo, como pérdida de peso, síntomas de hiperglucemia o cuando la A1c sea mayor de 10% o la glucosa en sangre sea ≥ 300 mg/dL. Cuando se requiere un efecto importante en la reducción de la A1c con un tratamiento

inyectable, los arGLP-1 deben preferirse a la insulina basal.^{28,31}

Mientras la Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes recomiendan iniciar terapia combinada dual en pacientes de diagnóstico reciente con A1c $\geq 1.5\%$ sobre su meta glucémica, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y el Colegio Americano de Endocrinología sugieren se inicie tratamiento con dos fármacos cuando la A1c es $\geq 7.5\%$ y señalan sea metformina más un arGLP-1 o un iSGLT2; sin embargo, también están a favor de que la elección del tratamiento sea individualizada y pudiera optarse por el manejo de acuerdo con la fisiopatología, donde se prefieren combinaciones farmacológicas que cubran varias alteraciones y sean disponibles en una misma presentación.^{28,31}

Por último, la intensificación del tratamiento en los pacientes que no logran la meta no debe retrasarse y los tratamientos deberán reevaluarse con intervalos regulares (cada tres a seis meses) para hacer los ajustes convenientes.^{28,31}

Hipertensión

A continuación se describen las recomendaciones más recientes para el control de la presión arterial, con especial atención en la recomendación de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)³² y la recomendación 2017 encabezada por la Sociedad Americana del Corazón (AHA) y el Colegio Americano de Cardiología (ACC).⁵

*Recomendación de la Asociación Americana de Diabetes.*³² El diagnóstico de hipertensión arterial se establece con cifras ≥ 140 mmHg, ≥ 90 mmHg (o ambas) de presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente. Las metas de control sugeridas son: a) < 140 mmHg y < 90 mmHg de presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente en todo individuo con



diabetes mellitus con riesgo estimado con la *Pooled Cohort Equation* (PCE) < 15% a 10 años y ECV; b) < 130 mmHg y < 80 mmHg de presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente en todo individuo con diabetes mellitus con riesgo estimado con la PCE \geq 15% a 10 años o con ECV.³³ Las tácticas sugeridas para el logro de las metas son: a) cuantitativas: si la presión arterial sistólica basal es < 160 mmHg se sugiere iniciar con un solo fármaco, si es \geq 160 mmHg se sugiere iniciar con dos fármacos, de preferencia en una sola forma farmacéutica; en función de la respuesta se sugiere agregar un segundo, tercer o incluso cuarto fármaco coadyuvante de otra clase terapéutica. b) Cualitativas: se sugiere la administración de grupos farmacológicos con beneficio cardiovascular demostrado, como serían inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), agonista de los receptores de angiotensina tipo II (ARA-II), bloqueadores de los canales de calcio, clortalidona o hidroclorotiazida y β -bloqueadores, estos últimos en caso de cardiopatía isquémica o taquiarritmia coexistente; específicamente se sugiere como fármaco de primera línea un IECA o un ARA-II, nunca ambos, en caso de > 30 mg de albúmina/g de creatinina.

*Recomendación de la Sociedad Americana del Corazón (AHA) y del Colegio Americano de Cardiología (AHA/ACC).*⁵ El diagnóstico de hipertensión arterial se establece con cifras \geq 130 mmHg, \geq 80 mmHg de presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente (o ambas), lo que se considera un nuevo criterio. La meta de control sugerida es: a) < 130 mmHg y < 80 mmHg de presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente para todo individuo con o sin diabetes mellitus. Las tácticas sugeridas para el logro de la meta son: a) cuantitativas: si bien la Guía ACC/AHA promueve la administración de terapia combinada, mantiene el concepto de que si la brecha entre la presión arterial sistólica real y la meta es < 20 mmHg podría iniciarse con

un solo fármaco, si esa brecha es \geq 20 mmHg se sugiere iniciar con dos fármacos de preferencia en una sola forma farmacéutica; en función de la respuesta se sugiere agregar un segundo, tercer o incluso cuarto fármaco coadyuvante de otra clase terapéutica. b) Cualitativas: en individuos con hipertensión arterial estadio I (130-139, 80-89 mmHg o ambas) con riesgo estimado con la PCE < 10% a 10 años se sugiere manejo no farmacológico y farmacológico en caso de que sea > 10%;³³ en individuos con hipertensión arterial estadio II (\geq 140, \geq 90 mmHg o ambas), independientemente de su riesgo estimado por la PCE a 10 años, se sugiere la administración de grupos farmacológicos con beneficio cardiovascular demostrado (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), agonista de los receptores de angiotensina tipo II (ARA-II), bloqueadores de los canales de calcio, clortalidona o hidroclorotiazida y β -bloqueadores), estos últimos en caso de cardiopatía isquémica, taquiarritmia coexistente o ambas; se privilegia la administración de clortalidona sobre hidroclorotiazida y, al igual que la Guía ADA, se sugiere como fármaco de primera línea un IECA o un ARA-II, nunca ambos, en caso de > 30 mg de albúmina/g de creatinina. Esta guía subraya la importancia de la detección de hipertensión arterial de bata blanca, enmascarada y resistente con el uso (basado en el juicio clínico) del auto-monitoreo de la presión arterial en domicilio y el monitoreo ambulatorio de la presión arterial de 24 horas.

Desde la perspectiva de este artículo, las diferencias entre ambas guías son marginales, ambas reconocen la importancia del diagnóstico temprano y el tratamiento óptimo de la hipertensión arterial, es claro que ambas recomiendan una meta terapéutica < 130/80 mmHg en el individuo en riesgo cardiovascular alto³³ y la administración de grupos farmacológicos con beneficio cardiovascular, renal o ambos demostrado. Sería apropiado aplicar cualquier guía, especialmente

en un país como México, donde el principal reto es el diagnóstico oportuno, para posteriormente plantear la táctica y las estrategias aquí revisadas.

Hiperuricemia-gota

Debido a que la gota es una enfermedad metabólica, los cambios en el estilo de vida son una de las pautas terapéuticas que deben implementarse a la par del tratamiento farmacológico, estas recomendaciones son: evitar o disminuir la ingesta de alcohol, control del peso, no fumar o suspender el hábito, inicio de actividad física de acuerdo con la valoración de cada paciente; en cuanto a la dieta se recomienda una ingesta baja de grasas (de preferencia consumo de grasas insaturadas o poliinsaturadas) y purinas (de 600 a 1000 mg al día y en caso de gota grave se puede recomendar más restrictiva: 100/150 mg al día). En cuanto al consumo de agua es preferente el alto consumo de líquidos con la finalidad de disminuir la precipitación renal de cristales, de no existir contraindicación alguna.³⁴

En relación con el tratamiento farmacológico, los antiinflamatorios no esteroides (AINES) y la colchicina son los medicamentos de primera elección en el ataque agudo durante una a dos semanas. La elección de los AINES deberá basarse en el hecho de no existir contraindicaciones para su prescripción, la vía de administración y la dosis, que pueden ser altas en las primeras 48 a 72 horas del episodio agudo y posteriormente continuar a dosis menores para completar el tiempo de elección de tratamiento.³⁴

La colchicina debe iniciarse en un lapso que comprenda las primeras 24 h de inicio del cuadro agudo acompañado de la administración de AINES. La dosis de colchicina recomendada varía de 0.5 hasta 6 mg/día, ésta es una dosis alta de colchicina que podría aumentar la posibilidad de efectos adversos, por lo que de forma general se recomienda una dosis baja de 1.5 mg/

día dividida en tres tomas. Aumentar la dosis de colchicina en pacientes que ya la toman para profilaxis de gota no se recomienda durante un nuevo ataque agudo.³⁵

Los esteroides pueden ser una opción en los pacientes que tengan contraindicación para administración de AINES o muestren resistencia del cuadro clínico. Se recomiendan dosis de 20 a 50 mg de prednisona de 5 a 10 días. En el caso de afección monoarticular puede utilizarse la administración intraarticular.³⁶

Por último, la indicación para iniciar el tratamiento para disminuir el ácido úrico es en sujetos con ataques recurrentes, artropatía, tofos, cambios radiológicos de gota, enfermedad renal crónica y litos de ácido úrico; sin embargo, de acuerdo con las nuevas guías clínicas mundiales existe un punto de acuerdo para alcanzar la meta de 6 mg/dL o menor al paso del tiempo, por lo que el inicio de terapia para disminuir el ácido úrico es necesario. Puede iniciarse alopurinol de acuerdo con la función renal, se sugiere iniciar con dosis de 100 mg/día y aumentar gradualmente cada una a dos semanas con dosis máxima de 900 mg/día. En los pacientes con efectos adversos a alopurinol o que no se alcanza meta terapéutica de ácido úrico menos de 6 mg/dL, una opción terapéutica es febuxostat, este fármaco es un potente inhibidor no purínico de xantina oxidasa aprobado para su administración desde 2009 en pacientes con hiperuricemia-gota.³⁷ En varios estudios con distribución al azar febuxostat demostró mayor eficacia y seguridad contra placebo y alopurinol para alcanzar metas terapéuticas y disminuir el tamaño de los tofos. Se han probado diferentes dosis de febuxostat de 40 hasta 120 mg/día; se ha reportado mayor descenso de las concentraciones de ácido úrico con febuxostat 40 mg/día comparado con alopurinol 300 mg/día.³⁸ En México solo existe la presentación de 80 mg y se administra una vez al día, misma que ha demostrado ser eficaz para



alcanzar metas terapéuticas, no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve o moderada y su efecto adverso más frecuente son las alteraciones de las pruebas de función hepática. En la actualidad el alopurinol y el febuxostat se consideran agentes de primera línea para el tratamiento de la gota. Una vez iniciado el alopurinol o el febuxostat para alcanzar metas terapéuticas en pacientes con gota es necesario iniciar profilaxis con colchicina o con dosis bajas de AINES durante seis meses.³⁶

CONCLUSIÓN

Como ha podido observarse en los párrafos anteriores nos encontramos cara a cara con tres desafortunados enemigos de la salud de la población que, al compartir diversas características epidemiológicas y fisiopatológicas, hacen que sus tratamientos estén interconectados y nos obligan a pensar en su conjunto cuando estamos frente a un enfermo en el consultorio, por lo que no deberíamos olvidarnos nunca de tan desafortunada asociación en todo momento.

REFERENCIAS

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 8th Ed. Recuperado de <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>, accesado 18-05-2019.
2. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Informe final de resultados. Recuperado de <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf>, accesado 18-05-2019.
3. Rojas-Martínez R, Basto-Abreu A, Aguilar-Salinas CA, Zárate-Rojas E, Villalpando S, Barrientos-Gutiérrez T. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. *Salud Publica Mex* 2018;60:224-232.
4. Observatorio Mexicano de Enfermedades No Transmisibles (OMENT). Asumiendo el control de la diabetes. Recuperado de http://oment.uanl.mx/wp-content/uploads/2016/11/FMidete_Asumiendo-Control-Diabetes-2016.pdf, accesado 18-05-2019.
5. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:e127-e248.
6. Organización Mundial de la Salud. Información general sobre la hipertensión en el mundo 2013. Recuperado de https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/87679/WHO_DCO_WHD_2013.2_spa.pdf;jsessionid=F64B34CB841304BB2B4ADAAC58B6AA9F?sequence=1, accesado 18-05-2019.
7. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. Recuperado de <https://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>, accesado 18-05-2019.
8. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, Fernandes S, Schumacher HRJ, Saag KG. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990–1999. *Ann Rheum Dis* 2005;64:267-272.
9. Harrold LR, Saag K, Yood RA, Mikuls TR, Andrade SE, Fouayzi H, et al. Validity of gout diagnoses in administrative data. *Arthritis Rheum* 2007;57:103-108.
10. Choi HK, Curhan G. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2004;51:1023-1029.
11. Singh JA, Strand V. Gout is associated with more comorbidities, poorer health related quality of life and higher health care utilization in US veterans. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1310-1316.
12. Reyes Jiménez AE, Navarro J, Cruz Islas M, Castro D'Francis LJ, Langrave Gómez J, Narváez Pichardo C, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en relación con las concentraciones de ácido úrico. *Med Int Mex* 2009;25:278-84.
13. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *Am J Med* 2012;125:679-687.
14. Samuel VT, Shulman GI. Integrating mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell* 2012;148:852-871.
15. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SF, Gavin JR, Aguilar RB. The time is the right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell centric classification schema. *Diabetes Care* 2016;39:179-186.
16. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:816-823.
17. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;69:29-35.
18. Perley MJ, Kipnis D.M. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clinical Invest* 1967;46:1954-1962.
19. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhager WH. Essential hypertension. *Lancet* 2003;36:1629-1641.

20. Forman JP, Stamper MJ, Curhan GC. Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women. *JAMA* 2009;302:401-411.
21. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure: cochrane systematic review and meta-analysis trials. *BMJ* 2013;346:f1325.
22. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti E, Michel T, Michel A, et al. *Eur Heart J* 2018;39:3021-3104.
23. Andrade Sierra J, Flores Fonseca MM. Renal Handling of Uric Acid. *Contrib Nephrol* 2018;192:1-7.
24. Lv Q, Meng XF, He FF, Chen S, Su H, Xiong J, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* 2013;8:e56864.
25. Choi BG, Kim DJ, Baek MJ, Ryu YG, Kim SW, Lee MW, et al. Hyperuricaemia and development of type 2 diabetes mellitus in Asian population. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2018;45:499-506.
26. Wannamethee SG, Papacosta O, Lennon L, Whincup PH. Serum uric acid as a potential marker for heart failure risk in men on antihypertensive treatment: The British Regional Heart Study. *Int J Cardiol* 2018;252:187-92.
27. Pontremoli R. The role of urate-lowering treatment on cardiovascular and renal disease: evidence from CARES, FAST, ALL-HEART, and FEATHER studies. *Curr Med Res Opin* 2017;33(supl 3):27-32.
28. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*;2019:42(Suppl. 1):S90-S102.
29. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014;312:2668-2675.
30. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug safety communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function [internet]. Available from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugsSafety/ucm493244.htm>. Accessed 18-05-2019.
31. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JL, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2019. Executive summary. *Endocr Pract* 2019;25:69-100.
32. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*;2019:42(Suppl. 1):S103-S123.
33. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2014;129(25 suppl 2):S49-73.
34. Prevención, diagnóstico y tratamiento y referencia oportuna de hiperuricemia y gota. Guía de Práctica Clínica México. CENETEC; 2017. Recuperado de www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/...Gota/SSA-216-09_GOTA-EVR.pdf, accesado 18-05-2019.
35. Schelesinger N. Treatment of acute gout. *Rheum Dis Clin North Am* 2014;40:329-341.
36. Khanna P, FitzGerald J. Evolution of management of gout: a comparison of recent guidelines. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:139-146.
37. Robinson P, Dalbeth N. Febuxostat for the treatment of hyperuricaemia in gout. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19:1289-1299.
38. Ernst M, Fravel M. Febuxostat: a selective xanthine-oxidase/xanthine-dehydrogenase inhibitor for the management of hiperuricemia in adults with gout. *Clin Ther* 2009;31:2503-2018.

NUEVO

Quadrioid®

Lidocaína / Hidrocortisona / Clotrimazol / Neomicina

es *Quadriacción*

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

1 Anestésico¹

2 Antiinflamatorio¹

3 Antimicrobiano¹

4 Antifúngico¹

Consultar IPP
QUADRILOID



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





Administración crónica de los inhibidores de la bomba de protones: un problema de salud pública

Chronic administration of proton pump inhibitors: A problem of public health.

Rafael Harari-Ancona, Mariana Monroy Saint-Martin, José Halabe-Cherem

Resumen

En la actualidad se ha generalizado la administración de los inhibidores de la bomba de protones casi de manera universal, pero con especial insistencia en los pacientes hospitalizados. Su administración se ha considerado inocua y con efectos protectores; sin embargo, la administración indiscriminada de este grupo de fármacos tiene serias consecuencias para la salud.

PALABRAS CLAVE: Inhibidores de la bomba de protones; úlcera péptica; ácido clorhídrico.

Abstract

Currently the use of proton pump inhibitors has become widespread almost universally but with special emphasis on hospitalized patients. Its use has been considered innocuous and with protective effects; however, the indiscriminate administration of this group of drugs has health consequences.

KEYWORDS: Proton pump inhibitors; Peptic ulcer; Hydrochloric acid.

Departamento de Medicina Interna,
Centro Médico ABC, Ciudad de México.

Recibido: 10 de junio 2019

Aceptado: 13 de junio 2019

Correspondencia

Rafael Harari Ancona
correspondencia.rha@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Harari-Ancona R, Monroy Saint-Martin M, Halabe-Cherem J. Administración crónica de los inhibidores de la bomba de protones: un problema de salud pública. Med Int Méx. 2019 julio-agosto;35(4):609-611.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i4.3252>

Es bien sabido el efecto fisiológico de rebote de hipersecreción de ácido clorhídrico después de suspender los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en pacientes que los han tomado por al menos seis semanas¹⁻³ e incluso existen informes en la bibliografía de estudios con controles de pacientes sanos que sin ningún síntoma después de tomar estos fármacos por al menos seis semanas y suspenderlos de forma abrupta, inician con dispepsia que antes no referían,⁴ esto tiene como consecuencia que muchos pacientes que por alguna razón iniciaron el tratamiento con estos fármacos ya no puedan suspenderlos porque hacerlo los lleva a hiperacidez gástrica viéndose en la necesidad de reiniciar o continuar el tratamiento para aliviar los síntomas, lo que perpetúa el ciclo por años con las consecuencias que esto implica, como el costo y efectos secundarios, como infecciones del aparato digestivo,⁵ nefritis intersticial, infecciones por *Clostridium difficile*,⁶ osteoporosis,^{7,8} deficiencias de vitamina B₁₂,⁹ neumonías,¹⁰ entre otros.^{11,12}

Desde 1968 Fordtran¹³ informó los efectos de hipersecreción de ácido clorhídrico por la administración de los fármacos prescritos para el tratamiento de la dispepsia, como el carbonato de calcio y el hidróxido de aluminio y magnesio y planteó desde aquel entonces que debía existir, además de los efectos locales de los fármacos, hipersecreción gástrica de ácido clorhídrico estimulada por hiperplasia de células parietales.

La producción del ácido clorhídrico en la célula parietal, también llamada oxíntica, se lleva a cabo mediante la bomba H⁺/K⁺ ATP-asa una vez que es estimulada por cualquiera de sus tres receptores de membrana. Un receptor de acetilcolina, estimulado por terminaciones del nervio vago, un receptor H₂, estimulado por la producción local de histamina por las células endocrinas enterocromafines *like*, y un receptor de gastrina.¹⁴ Este mecanismo de secreción de ácido clorhídrico por la célula parietal asegura

que se secrete de manera adecuada el ácido tanto en condiciones basales como estimuladas por los mecanismos de estimulación central, gástrica e intestinal.

Sin embargo, desde la introducción de los inhibidores de la bomba de protones como fármacos útiles para el tratamiento de las úlceras duodenales y pépticas se conoce el efecto que tienen en la hipersecreción de gastrina y la consecuente hiperplasia e hipertrofia de las células enterocromafines *like*,¹⁵ produciendo así hipersecreción de histamina local y que al suspenderlos de manera abrupta condicionan un estado de hipersecreción de ácido clorhídrico perpetuado por la histamina local y que el paciente manifieste dispepsia, por lo que se ve obligado a reiniciar nuevamente los inhibidores de la bomba de protones. Para tal efecto, existen guías clínicas publicadas desde 2001¹⁶⁻¹⁸ de la manera indicada para prescribir estos medicamentos, pero sobre todo para suspenderlos paulatinamente y en combinación con bloqueadores H₂ para evitar este efecto de rebote y evitar condicionar al paciente a la administración de estos medicamentos en ocasiones de por vida.

REFERENCIAS

1. Mehem B, Nursen S, Hulya, et al. Effects of *Helicobacter pylori* infection and long-term proton pump inhibitor use on enterochromaffin-like cells. *Ann Gastroenterol* 2012;25:123-127.
2. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Ther Adv Gastroenterol* 2012;5(4):219-232.
3. Niklasson A, Lindstrom L, Simren M, Linberg G, Bjornsson E. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105(7):1531-1537.
4. Reimer CH, Sondergaard BO, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009;137:80-87.
5. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2047-2056.



6. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ* 2004;171:33-38.
7. Bo-Linn GW, Davis GR, Buddrus DJ, Morawski SG, Santa Ana C, Fordtran JS. An evaluation of the importance of gastric acid secretion in the absorption of dietary calcium. *J Clin Invest* 1984;73:640-647.
8. Farina C, Gagliardi S. Selective inhibition of osteoclast vacuolar H⁺-ATPase. *Curr Pharm Des* 2002;8:2033-2048.
9. Andres E, Loukili N, Noel E, Kaltenbach G, Ben Abdelgheni M, Perrin AE. Vitamin B₁₂ (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004;171:251-259.
10. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004;292:1955-1960.
11. Food and Drug Administration (FDA) (2009). Updated Safety Information about a Drug Interaction between Clopidogrel Bisulfate and Omeprazole. Public Health Advisory. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm190825.htm> (accessed 15 December 2011).
12. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin. The randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51: 256-60.
13. Fordtran JS. Acid rebound. *N Engl J Med* 1968;279(17):900-905.
14. Wolfe MM, Soll AH. The Physiology of gastric acid secretion. *N Engl J Med* 1988;319(26):1707-1715.
15. Maton PN. Drug therapy. Omeprazole. *N Engl J Med* 1991;324(14):965-975.
16. Inadomi JM. On-demand and intermittent therapy for gastro-esophageal reflux disease. *Pharmacoeconomics* 2002;20:565-576.
17. Inadomi JM, Jamal R, Murata GH, Hoffman RM, Lavezo LA, Vigil JM. et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001;121:1095-1100.
18. Metz DC, Inadomi JM, Howden CW, van Zanten SJ, Bytzer P. On-demand therapy for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:642-653.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Ketorolaco
SUPRADOL[®]

Suprime el dolor



Indicado en¹

Cefaléa

Migraña

Dolor de tipo:

- Ginecológico

- Odontológico

- Musculoesquelético

Ver IPP Supradol Familia



REFERENCIAS: 1. Información para prescribir amplia. No. de Registro: 026M62 SSA IV.
No. de auto: 163300202C4577



LIOMONT
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938

www.liomont.com



Osteomielitis secundaria a *Pasteurella canis*

Osteomyelitis due to *Pasteurella canis*.

María Teresa Alonso-De León,¹ Héctor Lennin Santiago-Jiménez,² Lucía Abascal,³ Francisco Moreno-Sánchez,¹ Benjamín Valente-Acosta¹

Resumen

Se comunica el caso de una paciente que sufrió mordedura de perro. Solicitó atención médica inmediatamente en donde realizaron asepsia y antisepsia de la herida para posteriormente tratar la lesión. A las 12 horas la paciente comenzó a mostrar cambios de la coloración, aumento de temperatura, volumen y dolor de severa intensidad, por lo que acudió a nuestro hospital para valoración. Se tomaron cultivos y se realizó resonancia magnética, que mostró datos compatibles con infección de tejidos blandos y osteomielitis. En los cultivos se aisló *Pasteurella canis*. Se dio tratamiento con antibióticos orales con lo que se logró un desenlace favorable. El género *Pasteurella* lo constituyen cocobacilos gramnegativos, inmóviles, anaerobios facultativos. La cepa más aislada es *P. canis* posterior a mordeduras de perro y *P. multocida* y *P. septicum* en mordeduras de gato. La manifestación más frecuente es celulitis en el sitio de mordedura o arañazo. El diagnóstico se establece mediante métodos microbiológicos. El tratamiento de elección es la penicilina.

PALABRAS CLAVE: Mordedura perro; infección tejidos blandos; osteomielitis; *Pasteurella canis*.

Abstract

This paper reports a case of osteomyelitis due to *Pasteurella canis* after a dog bite. The patient requested medical care immediately after the bite, there were performed asepsis and antisepsis of the wound to later close the injury. After 12 hours, the patient's wound started changing colour with increase in temperature, volume and severe pain, so patient went to our hospital for evaluation. Cultures were taken, and magnetic resonance imaging showed images related to soft tissue infection and osteomyelitis. In cultures, *Pasteurella canis* was isolated. Treatment was given with oral antibiotics, achieving a favourable outcome. The genus *Pasteurella* are gram-negative, immobile, anaerobic facultative coccobacilli. The most isolated strain is *P. canis* after dog bites, and *P. multocida* and *P. septicum* in cat bites. The most frequent manifestation is cellulitis at the site of a bite or scratch. The diagnosis is made by microbiological methods. The treatment of choice is penicillin.

KEYWORDS: Dog bite; Soft tissue infection; Osteomyelitis; *Pasteurella canis*.

¹ Servicio de Medicina Interna, The American British Cowdray Medical Center, Ciudad de México.

² Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México.

³ Universidad de California, San Francisco, Estados Unidos.

Recibido: 9 de agosto 2018

Aceptado: 5 de septiembre 2018

Correspondencia

Benjamín Valente Acosta
benjamin_valente@comunidad.unam.mx

Este artículo debe citarse como

Alonso-De León MT, Santiago-Jiménez HL, Abascal L, Moreno-Sánchez F, Valente-Acosta B. Osteomielitis secundaria a *Pasteurella canis*. Med Int Méx. 2019 julio-agosto;35(4):612-618. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i4.2457>

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 20 años de edad, sin antecedentes patológicos de importancia, quien sufrió mordedura de perro en la pierna derecha tres días antes de nuestra valoración (**Figura 1A**). El mismo día de la mordedura recibió atención médica, se realizó asepsia, antisepsia y cierre primario de la herida con 4 puntos simples y cobertura antimicrobiana con dicloxacilina.

A las 12 horas la paciente comenzó a observar secreción purulenta, cambios de coloración de la piel y dolor a la movilización de la pierna derecha (**Figura 1B**). A las 24 horas la paciente mostró cambios eritematosos más extensos, con aumento importante de la temperatura local y de volumen, aproximadamente de 15 cm en su diámetro mayor, con dolor intenso que imposibilitaba el apoyo de la extremidad derecha (**Figura 1C**), por lo que acudió a solicitar una nueva valoración a nuestro hospital. La paciente refirió que fue mordida por su perro, que tenía

al día su esquema de vacunación, incluida la vacunación antirrábica.

A la exploración física estaba afebril y negó haber tenido alza térmica, presión arterial de 110/60 mmHg, frecuencia cardíaca de 74 latidos por minuto, saturación de oxígeno de 96% al aire ambiente. La paciente estaba consciente, orientada, con ruidos cardíacos rítmicos y sin agregados, campos pulmonares con adecuada entrada y salida de aire, abdomen blando, sin dolor. En la extremidad inferior derecha se observó una lesión en la región del soleo externo con suturas a tensión, dimensiones de 1 x 1.5 cm, con secreción seropurulenta, base eritematosa circundante a lesión primaria, con bordes mal definidos, diámetro de longitud de aproximadamente 15 cm de extensión, con aumento de la temperatura local y de volumen.

A su llegada se retiraron los puntos, se tomaron cultivos de la herida, se realizó limpieza profunda y se marcaron los bordes de la lesión



Figura 1. Evolución de la herida. **A.** Inicial. **B.** A las 12 horas. **C y D.** A las 24 horas.

eritematosa (**Figura 1D**). A su llegada se tomaron estudios de laboratorio generales y cultivos de la herida (**Cuadro 1**).

Debido al dolor tan intenso que la paciente tenía, aunado a la dificultad de la ambulación, se decidió realizar estudio de imagen para descartar daño profundo de la infección. La resonancia magnética con gadolinio de las piernas evidenció las estructuras óseas con morfología conservada, discreta cantidad de edema difuso en la medular en el tercio proximal de la diáfisis tibial derecha, indicativo de osteomielitis. La cortical y las superficies articulares se observaron íntegras. Se observó edema difuso de los tejidos blandos superficiales de la cara anterior y medial de la pierna derecha, con pequeñas burbujas en el interior (**Figura 2**).

Se concluyó que la paciente tenía osteomielitis asociada con celulitis de la pierna derecha. Se decidió su ingreso a piso de hospitalización para administrar antibióticos intravenosos con clindamicina y levofloxacino y control del dolor. Dos días después de su ingreso se obtuvieron los resultados del cultivo aerobio con aislamiento de *Pasteurella canis*. La identificación se realizó mediante MALDI-TOF MS con > 99% de confianza. El cultivo en medio anaerobio fue negativo.

Con el aislamiento y la buena evolución clínica, se decidió egresar a la paciente para continuar tratamiento antimicrobiano ambulatorio con levofloxacino 500 mg vía oral cada 24 horas y clindamicina 300 mg vía oral cada 6 horas.

Se dio seguimiento por la consulta externa siete días después de su egreso. Se solicitaron estudios de laboratorio de control, todos con tendencia a la mejoría. Leucocitos de $9.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ comparados con $14.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ a su ingreso hospitalario, mientras que la proteína C reactiva ultrasensible descendió a 0.13 mg/dL comparada con 10.45 mg/dL. En la consulta observamos la herida en proceso de cierre por segunda intención, sin edema, con eritema residual mínimo, sin cambios en la temperatura y sin dolor a la movilización de la extremidad derecha. Completó dos semanas de antibióticos y se dio de alta.

DISCUSIÓN

El género *Pasteurella* lo constituyen cocobacilos gramnegativos, inmóviles, anaerobios facultativos. Las cepas son catalasa, oxidasa e indol positivas.¹ Se desarrollan en cultivos como el agar sangre de carnero, agar chocolate; sin embargo, no suelen desarrollarse en agar McConkey.^{1,2} De los 5 serogrupos existentes los más comúnmente vinculados con infección humana son B y D.¹

Cuadro 1. Estudios de laboratorios solicitados al ingreso a nuestro hospital

Biometría hemática	Leucocitos $14.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobina 14.3 g/dL, plaquetas $306 \times 10^3/\mu\text{L}$, segmentados 86%, bandas 1%
Química sanguínea	Glucosa 91 mg/dL, BUN 18 mg/dL, creatinina 0.7 mg/dL
Electrolitos séricos	Sodio 138 mEq/L, potasio 4.4 mEq/L, cloro 108 mEq/L, CO_2 22.4 mEq/L, magnesio 2.3 mg/dL
Pruebas de función hepática	TGO 20 U/L, TGP 27 U/L, FA 82, GGT 20 U/L, BT 1.7 mg/dL, BD 0.6 mg/dL, BI 1.1 mg/dL, PT 7 g/dL, albúmina 4.5 g/dL, globulinas 2.5 g/dL
Proteína C reactiva	10.45 mg/dL
Procalcitonina	0.07 mg/dL

TGO: transaminasa glutámico oxalacética; TGP: transaminasa glutámico pirúvica; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gamma-glutamil transferasa; BT: bilirrubina total; BD: bilirrubina directa; BI: bilirrubina indirecta; PT: proteínas totales.

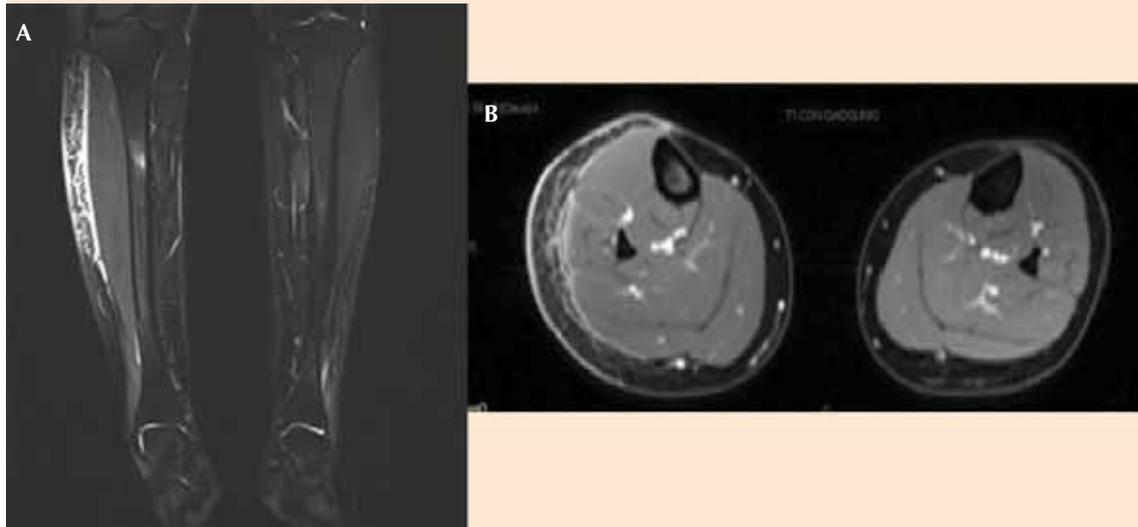


Figura 2. Edema difuso de los tejidos blandos superficiales de la cara anterior y medial de la pierna derecha, con pequeñas burbujas en el interior.

Es común en el humano tras mordedura de perros y gatos, con un periodo de incubación menor a 24 horas.² La patogenicidad de este microorganismo se debe principalmente a la toxina de *Pasteurella multocida* (LPM), proteína ToxA y el lipopolisacárido de *P. multocida* (LPS).¹

Se ha reportado prevalencia de colonización en perros y gatos de 20 a 65% y 50 a 90%, respectivamente. Alrededor de 15-50% de las mordeduras de perros y 50-75% de las mordeduras de gato se infectan por este patógeno.²⁻⁴ La mayor tasa de infección tras mordedura de gatos se integra no solo por la colonización, sino por lo pequeño y afilado de sus dientes en comparación con los del perro; por ello, las mordeduras de gato preceden más comúnmente a la infección ósea, porque pueden penetrar fácilmente en el periostio.⁵ Sin embargo, las heridas de mordedura de perro que conducen a la osteomielitis tienden a ser más extensas.^{6,7}

La infección tras mordedura de perro es el caso más notificado por este microorganismo debido

a que encabezan la lista de mordeduras por animales en 80-90%, seguidos de los gatos en 5-15%,^{1,4,8} por lo que puede deducirse por qué a pesar de haber mayor colonización en gatos, así como mayor tasa de infección tras mordedura de éstos, el cuadro clínico más notificado por *Pasteurella* se relaciona con perros.

Se realizó la búsqueda del registro de ataques-mordeduras de animales con mayor frecuencia en México, pero no se dispone de datos estadísticos en nuestro país hasta nuestro conocimiento.

La forma de transmisión más reportada es por inoculación directa.³ Incluso, se considera a *P. multocida* la principal causa de celulitis, afeción ósea y articular tras mordedura de animales domésticos.⁷ En el caso específico de *P. canis* se ha reportado con más frecuencia en el escenario de mordedura penetrante por perro,⁹ aunque existe la posibilidad de que algunos casos causados por *P. canis* puedan haber sido identificados como de *P. multocida*⁷ previo a las técnicas actuales de identificación microbiológica. En

nuestro caso, la cepa aislada en los cultivos fue *P. canis* con especificidad alta con un método molecular de identificación.

En un estudio realizado en 110 pacientes que fueron mordidos y padecieron infección del sitio, *P. canis* fue la cepa aislada con más frecuencia a partir de mordeduras de perro, mientras que *P. multocida* subespecie *multocida* y *septicum* fueron las más aisladas en mordeduras de gato.¹⁰

Otras formas de transmisión corresponden a la transmisión horizontal, aunque ésta, en general, es excepcional¹¹ e incluso se aísla en 2-3% del aparato digestivo y respiratorio de humanos que se encuentran en contacto directo y habitual con animales domésticos.¹² Por último, en una proporción significativa de casos no se ha logrado identificar exposición animal y, por tanto, el mecanismo de transmisión.^{2,6}

En un estudio de 44 pacientes con infección por *P. multocida* en el que 25 de ellos sufrieron mordedura de animales se identificó que los pacientes que no habían sido mordidos padecieron con mayor frecuencia bacteriemia y requirieron hospitalización. Un puntaje igual o mayor a 1 en el índice de comorbilidad de Charlson se relacionó significativamente con la ausencia de mordedura,³ lo que es indicativo de mayor severidad en los casos de pacientes inmunodeprimidos.

La manifestación clínica más frecuente es celulitis en el sitio de mordedura o arañazo.¹¹ Los pacientes que acuden después de ocho horas de la lesión generalmente manifiestan infección establecida,⁸ que da pie de manera rápida a una intensa respuesta inflamatoria.^{5,13}

Las complicaciones locales, como abscesos y tenosinovitis son frecuentes; la artritis séptica, meningitis y osteomielitis también se han reportado, aunque con menor frecuencia.^{2,3,11} La

afección ósea y articular se ha asociado principalmente con inoculación directa del periostio tras mordeduras, así como por extensión de piel y tejidos blandos.¹⁴

Se encuentran escasos reportes en la bibliografía acerca de osteomielitis como complicación. En un registro de ésta en idioma inglés se hallaron 54 casos de osteomielitis en cualquier sitio debido a *P. multocida* hasta 2017.⁴ En la actualidad no se dispone de datos estadísticos ni de reportes de osteomielitis por este patógeno hasta nuestro conocimiento en México, por lo que se decidió comunicar el caso.

El diagnóstico se establece mediante métodos microbiológicos al aislar la bacteria de la zona de lesión. Existen otras formas de apoyar el diagnóstico mediante pruebas bioquímicas adicionales, como hidrólisis de urea, descarboxilación de la ornitina, acidificación de la maltosa y sacarosa.^{2,3}

El antecedente de mordedura, así como la exposición a animales debe dirigirnos a descartar esta afección, sin excluir el diagnóstico al no haber una lesión en la piel y los tejidos blandos, porque la colonización en el ser humano se ha reportado en pacientes inmunosuprimidos,^{4,14} así como en otros casos de pacientes aparentemente inmunocompetentes que crían animales.^{15,16} Nuestra paciente tenía el antecedente de mordedura, sin padecer inmunodepresión aparente.

El tratamiento de elección es la penicilina,^{1,2,14} en caso de alergia a la penicilina se puede prescribir trimetoprim con sulfametoxazol, tetraciclinas o quinolonas. En pacientes con cuadros de celulitis el tratamiento debe otorgarse durante una o dos semanas y hasta cuatro a seis semanas en infecciones óseas o articulares.^{1,2,11} El 10-20% de cepas pueden ser resistentes a penicilinas,¹⁴ lo que obliga a realizar pruebas de sensibilidad adecuadas en infecciones graves. La dicloxacilina, cefalosporinas de primera generación,



clindamicina y vancomicina son menos activas y no deben administrarse en el tratamiento de las infecciones producidas por este microorganismo.² Ante un cuadro de celulitis de aparente causa infecciosa que no responde a tratamiento empírico es conveniente realizar un estudio histológico y microbiológico¹⁴ para normar la conducta terapéutica. En nuestro caso decidimos tratar con fluoroquinolonas debido a su excelente biodisponibilidad en tejido óseo.

Es posible que *P. multocida* esté infradiagnosticada como causa de infección de tejidos blandos por su alta sensibilidad a los betalactámicos¹² y a la prescripción de éstos como elementos de primera elección en el tratamiento profiláctico en mordeduras de animales.^{2,17,18}

Aproximadamente 50% de los pacientes con osteomielitis por *Pasteurella* padecerán limitación funcional, deformidad residual o fusión articular una vez resuelta la infección aguda.¹³ Por lo que es importante continuar el seguimiento de los pacientes con esta complicación.

El médico tiene que prestar especial atención a pacientes con alteraciones en la piel, sin importar el tamaño de la misma, y tenga contacto con animales, instruyendo a los familiares en el manejo de las heridas, incluida la necesidad de minimizar el contacto físico con animales.^{14,15} Asimismo, necesita tomar en cuenta el estado inmunológico del paciente¹⁹ y los antecedentes de contacto, para poder siempre estar alerta en cuanto a las complicaciones que pudieran ocurrir; aunque la mayor parte de las complicaciones pueden ser ampliamente prevenibles con el adecuado manejo en el momento de la lesión.

CONCLUSIÓN

Pasteurella canis forma parte de la flora normal de los perros domésticos por lo que es un patógeno conocido de mordeduras por los mismos.

Se comunicó el caso de una paciente con osteomielitis incipiente y aislamiento de *P. canis* tras tres días de recibir tratamiento inicial por mordedura de perro. El manejo inicial de la herida, con adecuada asepsia y antisepsia, así como cobertura antimicrobiana contra patógenos comunes es fundamental para evitar infecciones posteriores. A pesar de un manejo adecuado, el riesgo de infección existe. El abordaje de mordedura de perro con signos de infección de tejidos blandos debe incluir cultivos microbiológicos y pueden hacerse estudios de imagen para evaluar la profundidad de la infección. El antibiótico de elección es la penicilina; la paciente del caso comunicado recibió tratamiento antimicrobiano con clindamicina y levofloxacino intravenoso durante 72 horas, para continuar posteriormente con el mismo esquema vía oral, logrando el alivio rápido y completo del cuadro con dos semanas de antibióticos orales.

REFERENCIAS

1. Zurlo J. Especies de *Pasteurella*. In: Bennet J, Dolin R, Blaser M, ed. by. Mandell, Douglas y Bennet Enfermedades infecciosas principios y práctica. 8th ed. España: Elsevier; 2016;2744-2748.
2. Cueto López M, Pascual Hernández A. *Pasteurella Multocida* [Internet]. Seimc.org. 2018 [cited 31 July 2018]. Available from: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/pmultocida.pdf>
3. Giordano A, Dincman T, Clyburn B, Steed L, Rockey D. Clinical features and outcomes of *Pasteurella multocida* infection. *Medicine* 2015;94(36):e1285.
4. Marcantonio Y, Kulkarni P, Sachs S, Ting K, Lee J, Mendoza D. Disseminated *Pasteurella multocida* infection: Cellulitis, osteomyelitis, and myositis. *IDCases* 2017;10:68-70.
5. Chodakewitz J, Bia F. Septic arthritis and osteomyelitis from a cat bite. *Yale J Biol Med* 1988;61:513- 518.
6. Von Schroeder H, Bell R. *Pasteurella multocida* osteomyelitis: An unusual case presentation. *Canadian J Infect Dis Med Microbiol* 1996;7(2, March/April):137 - 139.
7. Haraa H, Ochiaia T, Morishimaa T, Arashimab Y, Kumasakab K, Kawanob K. *Pasteurella canis* osteomyelitis and cutaneous abscess after a domestic dog bite. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(5):S151-S152.
8. Donnelly T. Animal bites. In: Mayer J, Donnelly T, ed. by. *Clinical Veterinary Advisor: Birds and Exotic Pets*. 1st ed. Edinburgh: Elsevier; 2013;694-697.

9. Hazelton B, Axt M, Jones C. *Pasteurella canis* osteoarticular infections in childhood: Review of bone and joint infections due to *Pasteurella* species over 10 years at a tertiary pediatric Hospital and in the literature. *J Pediatric Orthopaed* 2013;33(3):e34-e38.
10. Talan D, Citron D, Abrahamian F, Moran G, Goldstein E. Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. *N Engl J Med* 1999;340(2):85-92.
11. Baker C. *Pasteurella* infections. In: Baker C, ed. *Red book atlas of pediatric infectious diseases*. 3rd ed. USA: American Academy of Pediatrics; 2017;435-436.
12. Nessle C, Black A, Farge J, Statler V. Oligoarticular hemarthroses and osteomyelitis complicating *Pasteurella* meningitis in an infant. *Children* 2017;4(10):87.
13. Vílchez Aparicio V, Toledano Martínez E, Narrarro Laredo J, García Vadillo J. Artritis séptica y osteomielitis por *Pasteurella multocida*: un nuevo caso. *Revista Clínica Española* 2009;209(4):205-206.
14. Huerta Brogeras M, Avilés J, Bueno C, Longo Imedio M, Suárez R, Lázaro P. Infección de tejidos blandos por *Pasteurella multocida*. *Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana* 2004;32(3):135-136.
15. Octavio J, Rosenberg W, Conte J. Surgical-wound infection with *Pasteurella multocida* from pet dogs. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 [cited 2 July 2018];345(7):549. Available from: <http://www.nejm.org>
16. Zarlisht F, Khan M. A case of recurrent *Pasteurella* bacteremia in an immunocompetent patient with no animal bite. *Am J Case Rep* 2018;19:95-98.
17. Barcone FM. Mordeduras y picaduras de animales. Protocolos diagnóstico- terapéuticos de Urgencias Pediátricas SEUP-AEP 2008;8:145.
18. Liu-Wu Y, Orozco Cárdenas A. Tratamiento de las mordeduras de perro. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* 2014;610:289-292.
19. Neil V, Paryavi E. Septic arthritis and osteomyelitis caused by *Pasteurella multocida*. *Am J Orthopedics* 2015;44(7):E239-41.

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.

ZEDESEN®

En la elección del **antibiótico** adecuado

ZEDESEN

es **Ceftibuteno**, una cefalosporina de 3era. generación, de **dosis única al día** con utilidad en:

1

Infecciones del tracto respiratorio

2

Infecciones del tracto urinario

3

Infecciones intestinales



Revisar IPP:



ZEDE-01AT-19
NO. DE ENTRADA: 183300202C0825

 **IPAL**

Senosiain



Doble ruptura miocárdica como complicación mecánica de un infarto agudo

Double myocardial rupture as a mechanical complication of an acute infarction.

Mario Ramón García-Arias,² Benjamín Pozos-Vergara,¹ Nadia del Carmen González-Fernández,³ Francisco Javier Rangel-Rojo,⁴ Eros Osiris Balam-Ortiz⁵

Resumen

Las complicaciones del infarto agudo de miocardio se clasifican en mecánicas, eléctricas, isquémicas, tromboembólicas e inflamatorias; entre las complicaciones mecánicas destaca la ruptura de la pared libre del ventrículo izquierdo, músculos papilares y del septum ventricular, con incidencia menor de 1%, que ha descendido con la introducción de la intervención coronaria percutánea como principal estrategia de reperfusión. Se comunica el caso de una paciente de 64 años de edad, que acudió a urgencias por un cuadro de dolor torácico agudo compatible con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SICACEST) y durante su evolución tuvo deterioro clínico, se identificó una doble ruptura miocárdica. Se plantea el abordaje del caso y se revisa la bibliografía, porque una doble ruptura miocárdica corresponde solo a 0.3% de los casos reportados.

PALABRAS CLAVE: Ruptura de la pared libre del ventrículo izquierdo; infarto agudo de miocardio; síndrome coronario agudo.

Abstract

The complications of acute myocardial infarction are classified in mechanical, electrical, ischemic, embolic and inflammatory. The main mechanical complications are free wall rupture, papillary muscle and ventricular septal rupture. Its incidence is less than 1% and has decreased with the introduction of percutaneous coronary intervention as the main reperfusion strategy. This article presents a clinical case of a 64-year-old female that arrived to emergency room with thoracic pain, due to an acute coronary syndrome: ST-elevation myocardial infarction (STEMI); with a clinical deterioration presenting a double myocardial rupture. Clinical approach and bibliographic review are reported, the incidence estimation of this disorder is only 0.3% of the reported clinical cases.

KEYWORDS: Left ventricle free wall rupture; Acute myocardial infarction; Acute coronary syndrome.

¹ Residente de Cardiología, Departamento de Cardiología, Hospital Central Sur de Alta Especialidad Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

² Residente de Medicina Interna, Departamento de Medicina Interna.

³ Médico adscrito, Departamento de Medicina Interna.

⁴ Médico adscrito, Departamento de Cardiología.

⁵ Jefe de Servicio, Departamento de Cardiología.

Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México

Recibido: 13 de agosto 2018

Aceptado: 9 de octubre 2018

Correspondencia

Mario Ramón García Arias
mario.aris7@gmail.com

Este artículo debe citarse como

García-Arias MR, Pozos-Vergara B, González-Fernández NC, Rangel-Rojo FJ, Balam-Ortiz EO. Doble ruptura miocárdica como complicación mecánica de un infarto agudo. Med Int Méx. 2019 julio-agosto;35(4):619-626.

<https://doi.org/10.24245/mim.v35i4.2468>

ANTECEDENTES

Las complicaciones del infarto agudo de miocardio se clasifican en cinco categorías principales: mecánicas, eléctricas, inflamatorias, isquémicas y tromboembólicas. Entre las complicaciones mecánicas destaca la ruptura de la pared libre del ventrículo izquierdo, músculos papilares y del septum ventricular, así como choque cardiogénico, insuficiencia mitral aguda e infarto del ventrículo derecho (**Cuadro 1**).^{1,2}

La doble ruptura miocárdica se define como la coexistencia de dos o más diferentes tipos de ruptura; entre los que destacan: la ruptura de la pared libre del ventrículo izquierdo, del septum ventricular y de los músculos papilares; tiene incidencia de 0.3%; la combinación más frecuente es la ruptura de la pared libre del ventrículo izquierdo y la ruptura del septum ventricular.³

La ruptura del septum ventricular la describieron Sanders y su grupo en 1956 como complicación rara y letal del infarto agudo de miocardio.⁴

Con el advenimiento de la terapia de reperfusión (trombólisis e intervención coronaria percutánea), la incidencia ha disminuido a 0.17-0.31%.⁵ De acuerdo con el estudio GUSTO-1 (1990-1993) la incidencia fue de 0.2%; sin embargo, con mortalidad de 73.8% y más recientemente el

estudio APEX-AMI (2004-2006) reportó incidencia de 0.17% y mortalidad de 80%.⁶ Asimismo, la incidencia de la ruptura de la pared libre del ventrículo izquierdo actualmente es de 3.3% de pacientes con previa trombólisis.⁷

Se han vinculado factores de riesgo, como: no tener antecedente de infarto o angina, pico de biomarcadores elevado, sugerente de infarto de gran tamaño (con afectación al menos de 20% del ventrículo izquierdo), infarto en la cara anterior, con elevación del segmento ST o desarrollo de Q inicial en el electrocardiograma, ventrículo hipertrofico, sexo femenino y edad superior a 70 años.^{8,9}

En la actualidad el momento de la reparación es controvertido, porque la estrategia depende de la manifestación clínica. En los pacientes con choque cardiogénico, el manejo quirúrgico urgente es necesario. Pese a ello, la mortalidad asociada con cirugía es alta. Pero el pronóstico a largo plazo es excelente (supervivencia de 53% a 30 días y de 47% a un año) de acuerdo con el estudio GUSTO-1; los principales factores de riesgo de eventos adversos son edad avanzada y el tiempo de demora hasta la cirugía.¹⁰

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 64 años de edad, con antecedente de tabaquismo con índice tabáquico de 1.5, diabetes mellitus 2 en tratamiento con insulina glargina 10 unidades cada 24 horas vía subcutánea y vildagliptina/metformina 50/850 mg cada 12 horas vía oral, con última hemoglobina glucosilada (HbA1C) de 11.5%, dislipidemia mixta con cuantificación de colesterol total en abril de 2018 de 195 mg/dL, HDL 31 mg/dL, LDL 109 mg/dL, sin tratamiento. La paciente acudió al servicio de urgencias en mayo de 2018, por cuadro de dolor torácico, opresivo con irradiación al brazo izquierdo, de comienzo súbito acompañado de diaforesis, náusea y vómito, que la despertó en la madrugada

Cuadro 1. Tipos de complicaciones

Complicaciones	Tipos
Mecánicas	Choque cardiogénico, ruptura de la pared libre del ventrículo izquierdo, ruptura del septum ventricular y aneurisma ventricular
Eléctricas	Bradiarritmias, taquiarritmias, bloqueos de rama y bloqueos fasciculares
Inflamatorias	Pericarditis periinfarto y síndrome de Dressler
Isquémicas	Angina posinfarto
Embólicas	Trombo mural y embolismo sistémico

(4:00 am). A su ingreso con facies de angustia, signo de Levin, diaforética, intensidad del dolor 10/10. Se realizó electrocardiograma de 12 derivaciones que mostró elevación del segmento ST anteroapical (**Figura 1**).

Se concluyó SICACEST anteroapical, TIMI risk 6 puntos (16.1% de mortalidad a 30 días), índice GRACE ACS 117 puntos (7% de mortalidad a seis meses de admisión hospitalaria). Se otorgó terapia de reperfusión en el servicio de urgencias con tenecteplase a 0.5 mg/kg, con tiempo total de isquemia de 5 horas, sin tener criterios indirectos de reperfusión (**Figura 2**).

Al ingreso se determinaron concentraciones de troponina I sensible: 24.6 ng/mL. A las tres horas postrombólisis, la paciente cursó nuevamente con angina, se inició manejo con vasodilatador (nitroglicerina) observando cambios electrocardiográficos (**Figura 3**) 6 horas después, alivio de

los síntomas, pero persistió con mismos cambios electrocardiográficos (**Figura 4**).

A las 36 horas después de la terapia de reperfusión, la paciente evolucionó con nuevo episodio de angina. Destacó a la exploración un soplo holosistólico en foco mitral que se irradiaba en barra a la región paraesternal izquierda. Se inició soporte vasopresor e inotrópico. Se realizó control ecocardiográfico que evidenció ruptura del septum interventricular (**Figuras 5 y 6**).

Pese a ello la paciente evolucionó a choque cardiogénico. Se realizó nuevo control ecocardiográfico que mostró ruptura del septum interventricular y ruptura de la pared libre del ventrículo izquierdo asociado con tamponade cardiaco, por lo que se planeó reparación quirúrgica de manera inmediata, pero persistió con deterioro hemodinámico que llevó a fallecimiento previo a ese procedimiento.

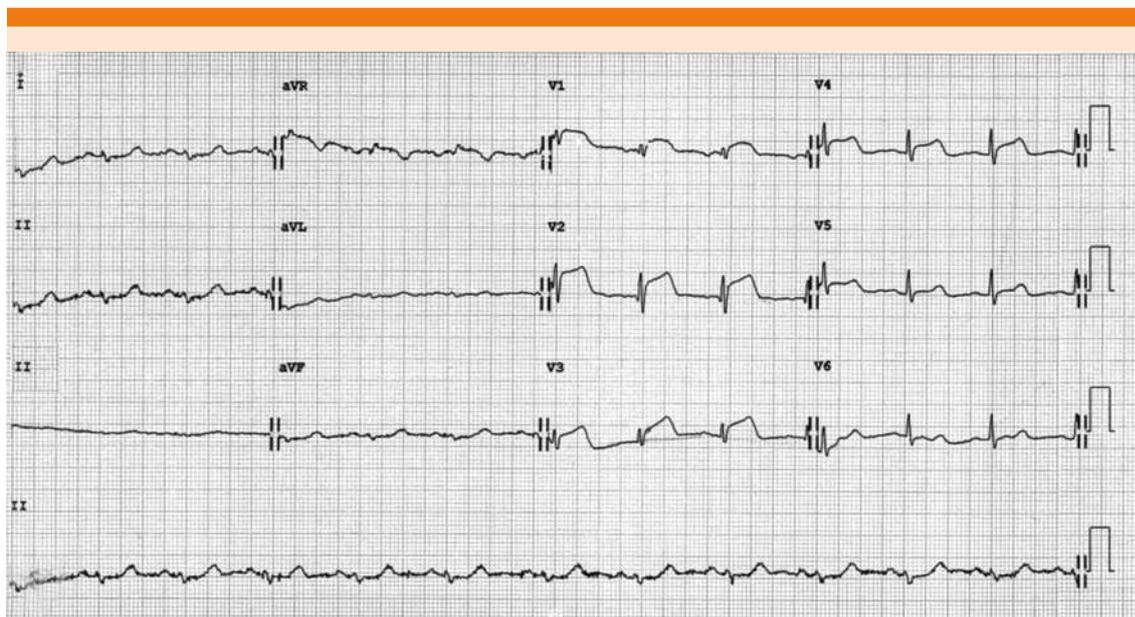


Figura 1. Electrocardiograma 1: 12 derivaciones, ritmo sinusal, frecuencia 79 lpm, \hat{a} QRS indeterminado, con bloqueo incompleto de rama derecha (ondas r en V1 y qRS en V2-V3), con elevación del segmento ST de v1-v4 (máxima elevación en V2 de 4mm) QT/QTc 360 /410 msec.

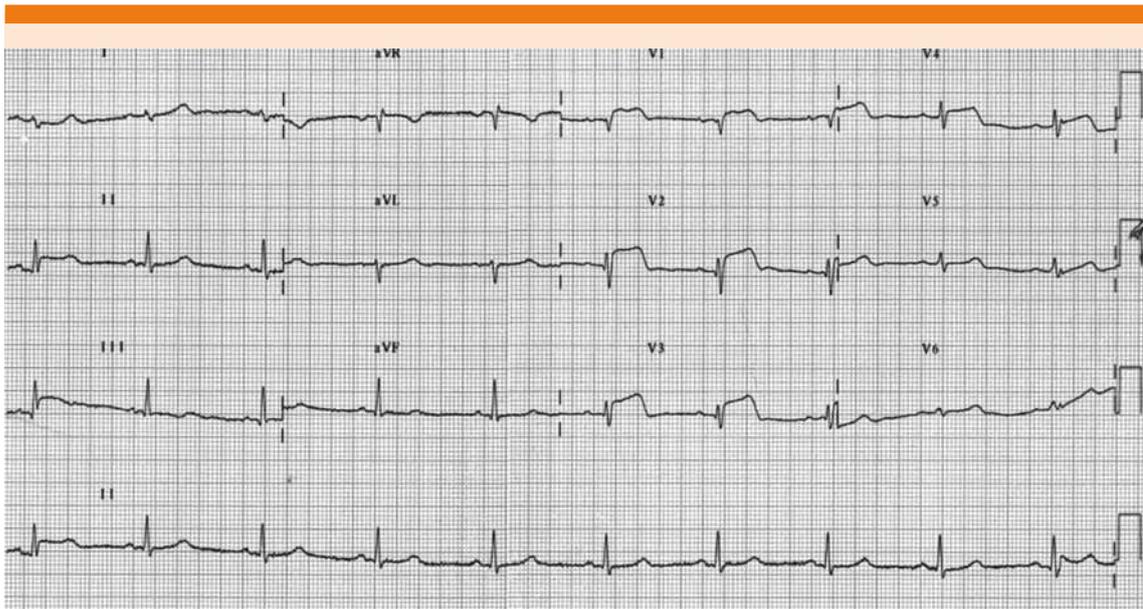


Figura 2. Electrocardiograma 2: 12 derivaciones, 60 minutos después de la trombólisis. Frecuencia 57 lpm, ritmo sinusal, $\hat{\alpha}$ QRS 90°, posición vertical, con persistencia de la elevación del ST en mismas derivaciones, con máxima elevación en V2 3.5 mm, QT/QTc 480/468 mseg.

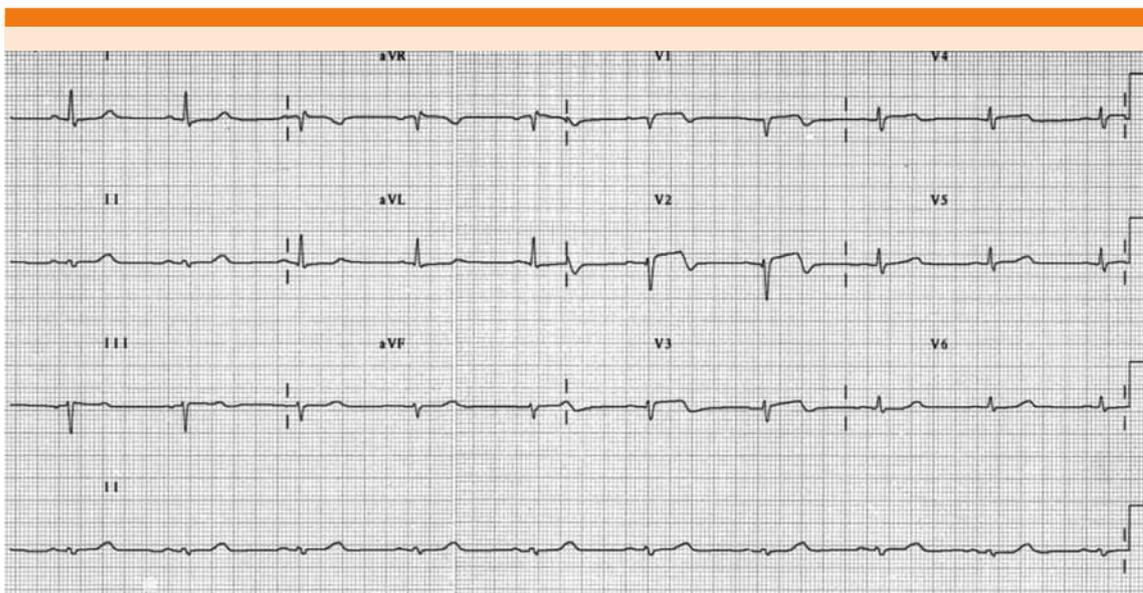


Figura 3. Electrocardiograma 3: 12 derivaciones, se observa pérdida de la progresión del vector septal, desviación del eje a la izquierda ($\hat{\alpha}$ QRS -30°), con persistencia de la elevación del segmento ST V1-V4 con máxima en V2 (2 mm).

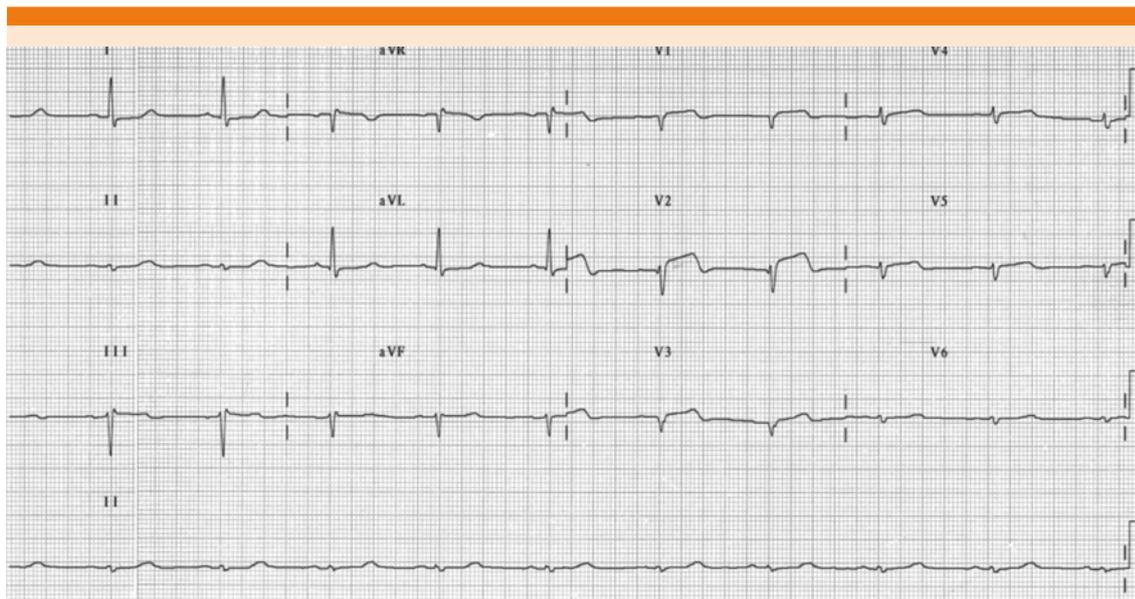


Figura 4. Electrocardiograma 4: 12 derivaciones, con persistencia de la elevación del segmento ST anteroapical.

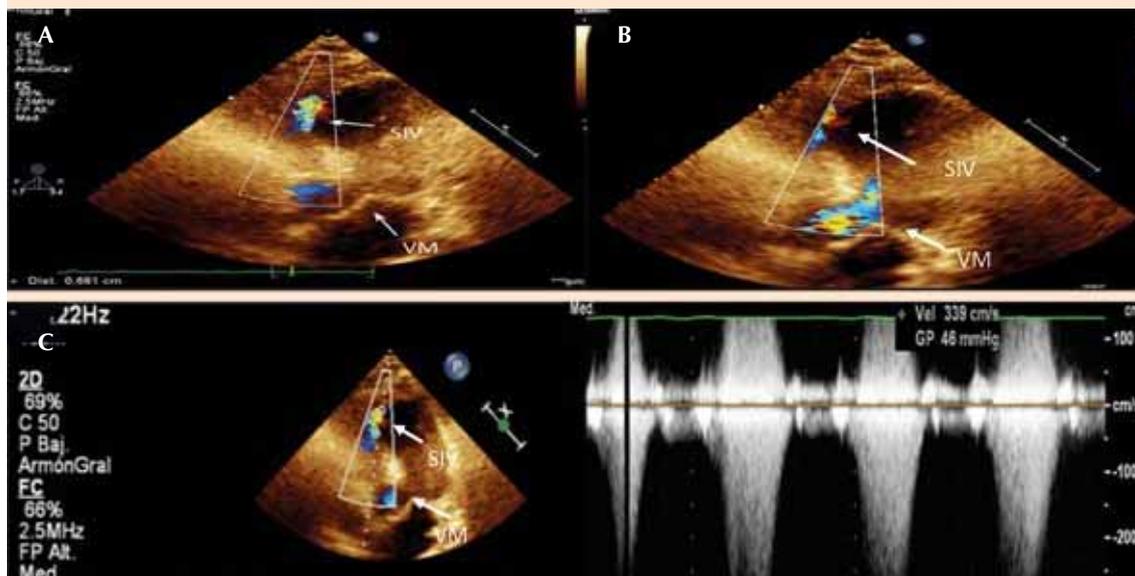


Figura 5. A. Ecocardiograma proyección apical 4 cámaras que muestra corto-circuito izquierda derecha, en porción apical del septum. **B.** Se observa flujo aórtico comparado con flujo a través de defecto septal. **C.** Velocidad de flujo a través del cortocircuito 3.3 mm/seg con gradiente de 46 mmHg. SIV: septum interventricular; VM: válvula mitral.



Figura 6. A. Ruptura de la pared libre del ventrículo izquierdo (flecha). B. Hemopericardio.

DISCUSIÓN

Las complicaciones mecánicas del infarto agudo de miocardio tienen alto grado de mortalidad; se asocian con disfunción ventricular secundaria a un proceso de isquemia. Por lo que, en este caso, la ruptura del septum interventricular y de la pared libre del ventrículo izquierdo forman parte de un mismo espectro fisiopatogénico.¹¹

El proceso de isquemia condiciona desgarro del endocardio y la subsecuente disección a través de la pared miocárdica que implica la necrosis del tejido isquémico, hecho que causa adelgazamiento y debilitamiento del miocardio septal (en un periodo de tres a cinco días).¹²

Con base en lo anterior se clasificó la ruptura de la pared libre del ventrículo izquierdo de acuerdo con el tiempo de evolución en tres tipos: tipo I o aguda en las primeras 24 horas, tipo II o subaguda en los primeros 2-5 días y tipo III que se asocia con pseudoaneurismas y adelgazamientos de la pared septal en infartos antiguos (**Cuadro 2**).¹³

Asimismo, la ruptura del septum ventricular se clasifica en simple y compleja: la ruptura simple se debe a la conexión directa entre ambos ventrículos y ocurre al mismo nivel en ambas cámaras y la ruptura compleja se refiere a rupturas que siguen un transcurso irregular y

más frecuentemente causados por hemorragia o zonas de desgarre.⁵

Por lo que este caso se debe a una ruptura de la pared libre del ventrículo izquierdo tipo II y ruptura del septum ventricular compleja.

Entre los factores de riesgo asociados con las complicaciones mecánicas destacan no haber tenido un infarto previo o angina, la edad de manifestación mayor de 55 años, sexo femenino y enfermedad renal crónica;¹⁴ estos tres últimos factores los tuvo nuestra paciente.

La exploración física es el pilar más importante en la valoración de los pacientes posterior a un infarto agudo de miocardio; Deben identificarse datos de inestabilidad hemodinámica y hacer exploración cardiovascular dirigida; en estos casos sobreviene un soplo holosistólico en 90% de los pacientes y frémito palpable en 50%.¹⁵

Entre los estudios complementarios para el diagnóstico están el electrocardiograma que permite identificar el sitio de infarto agudo de miocardio. La radiografía de tórax es un estudio poco específico que permite observar datos como cardiomegalia, congestión pulmonar o derrames pleurales. El estudio de elección es el ecocardiograma transtorácico, principalmente con la técnica de doppler color, que permite identificar los cambios estructurales y dinámicos que afectan la función cardíaca posterior al proceso isquémico.^{16,17}

El tratamiento farmacológico tiene como propósito disminuir la poscarga con vasodilatadores, diuréticos e inotrópicos, entre los que destacan los inhibidores de la fosfodiesterasa 3 (por ejemplo, milrinona) y sensibilizadores del calcio (por ejemplo, levosimendán), cuyo efecto pleiotrópico le permite actuar como inotrópico además de tener efecto vasodilatador que permite disminuir la precarga y poscarga.¹⁸

**Cuadro 2.** Clasificación de la ruptura de la pared libre del ventrículo izquierdo

Características/ tiempo	Agudo	Subagudo	Crónico
Tiempo de evolución	< 24 horas	2-5 días	> 5 días
Anatomía	Desgarro transmural y hemorragia activa	Ruptura parcial con hemorragia intermitente	Ruptura contenida con adherencias pericárdicas, se asocia con pseudoaneurismas
Cuadro clínico	Choque cardiogénico	Descompensación hemodinámica sostenida que puede llevar a choque cardiogénico	Grado variable desde asintomático hasta manifestaciones de insuficiencia cardiaca
Ecocardiograma	Hemopericardio y taponamiento cardiaco	Derrame pericárdico con o sin taponamiento cardiaco	Pseudoaneurisma

Además del uso de balón de contrapulsación intraaórtico, cuyo mecanismo de acción tiene como objetivo incrementar la perfusión coronaria diastólica.

Sin embargo, el tratamiento quirúrgico una vez establecido el diagnóstico es el tratamiento definitivo. Debe realizarse de manera temprana en pacientes hemodinámicamente inestables, con datos de insuficiencia cardiaca o choque cardiogénico, debido a la alta mortalidad (80-90% aproximadamente).¹⁹

El abordaje depende del tipo y las características de la lesión, que a groso modo consiste en la colocación de un parche de pericardio bovino adosado al endocardio para tratar la ruptura del septum ventricular y la ruptura de la pared libre del ventrículo izquierdo, entre otras técnicas,¹⁹ tratamiento que debe ser seguido de un procedimiento de revascularización.^{19,20}

Lock y colaboradores reportaron en 1988 el cierre mediante angioplastia percutánea,²¹ tratamiento que ha evolucionado en las últimas décadas; sin embargo, la experiencia se ha limitado a pacientes seleccionados con defectos simples de pared del ventrículo izquierdo menores a 15 mm de diámetro posterior a tres semanas del infarto agudo de miocardio, y en el caso de la ruptura del septum ventricular mediante la colocación de un Amplatzer; con

resultados variables en el caso de un cierre agudo.^{19,22}

Su principal complicación son las taquiarritmias posteriores al procedimiento intervencionista; las más frecuentes son la fibrilación y taquicardia ventricular.²³

Es importante insistir en que es un tratamiento que se ha utilizado como puenteo previo a tratamiento quirúrgico y que en la actualidad no existe un consenso que establezca criterios para homogeneizar su prescripción.^{24,25}

CONCLUSIONES

El propósito de comunicar este caso clínico es insistir en que las complicaciones mecánicas del infarto agudo de miocardio ameritan el diagnóstico oportuno para una intervención temprana debido al alto porcentaje de morbilidad y mortalidad que representan pese a la terapia de reperfusión y el tratamiento quirúrgico e intervencionista.

Los casos en los que ocurre doble complicación mecánica tienen incidencia promedio de 0.2-0.3%; la mayor asociación es la ruptura del septum ventricular y de la pared libre del ventrículo izquierdo en 20% de los casos, por lo que se planteó comunicar este caso clínico.

Tener alta sospecha clínica de esta complicación posterior a una exploración física exhaustiva y con evaluación ecocardiográfica adecuada nos permitirá poder establecer el diagnóstico oportuno e indicar el tratamiento temprano que permita estabilizar al paciente hemodinámicamente y llegar a la pronta resolución quirúrgica que pudiera salvar la vida de un paciente en un momento dado.

REFERENCIAS

1. Bajaj A, Sethi A, Rathor P, et al. Acute Complications of Myocardial Infarction in the Current Era: Diagnosis and Management. *J Invest Med* 2015;63:844-855.
2. Kutty R, Jones N, Moorjani N. Mechanical Complications of Acute Myocardial Infarction. *Cardiol Clin* 2013;31:519-531.
3. Rentoukas E, Lazaros G, Kaoukis A, et al. Double rupture of interventricular septum and free wall of the left ventricle, as a mechanical complication of acute myocardial infarction: a case report. *J Med Case Reports* 2008;2:85.
4. Sanders RJ, Kern WH, Blount SG Jr. Perforation of the interventricular septum complicating myocardial infarction; a report of eight cases, one with cardiac catheterization. *Am Heart J* 1956 May;51(5):736-48.
5. Jones B, Kapadia S, Smedira N, et al. Ventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction: a contemporary review. *Eur Heart J* 2014;35:2060-2068.
6. French JK, Hellkamp AS, Armstrong PW et al. Mechanical complications after percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction (from APEX-AMI). *Am J Cardiol* 2010;105:59-63.
7. Moreno R, López-Sendón J, García E, et al. Primary angioplasty reduces the risk of left ventricular free wall rupture compared with thrombolysis in patients with acute myocardial infarction.
8. Radford MJ, Johnson RA, Dagget WM, et al. Ventricular septal rupture a review of clinical and physiologic features and an analysis of survival. *Circulation* 1981;64:545-553.
9. Birnbaum Y, Fishbein MC, Blanche C, et al. Ventricular septal rupture after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:1.426-1.432.
10. Gonzalez-Lavin L, Barrat-Boyos BG. Surgical considerations in the treatment of ventricular septal defect associated with aortic valvular incompetence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969;57:422-430.
11. Pohjola-Sintonen S, Muller JE, Stone PH, et al. Ventricular septal and free wall rupture complicating acute myocardial infarction: experience in the Multicenter Investigation of Limitation of Infarct Size. *Am Heart J* 1989;117(4):809-18.
12. Topaz O, Taylor AL. Interventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction: from pathophysiologic features to the role of invasive and noninvasive diagnostic modalities in current management. *Am J Med* 1992;93(6):683-688.
13. David TE, Dale L, Sun Z. Postinfarction ventricular septal rupture: repair by endocardial patch with infarct exclusion. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1995;110:1315-1322.
14. López-Sendón J, Gurfinkel EP, et al. Factors related to heart rupture in acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2010;31(12):1449-1456.
15. Lemery R, Smith HC, Giuliani ER, et al. Prognosis in rupture of the ventricular septum after acute myocardial infarction and role of early surgical intervention. *Am J Cardiol* 1992;70:147-51.
16. Smyllie JH, Sutherland GR, Geuskens R, et al. Doppler color flow mapping in the diagnosis of ventricular septal rupture and acute mitral regurgitation after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1449-55.
17. Fortin DF, Sheikh KH, Kisslo J. The utility of echocardiography in the diagnostic strategy of postinfarction ventricular septal rupture: a comparison of two-dimensional echocardiography versus Doppler color flow imaging. *Am Heart H* 1991;121:25-32.
18. Husebye T, Eritsland J, Müller C, et al. Levosimendan in acute heart failure following primary percutaneous coronary intervention-treated acute ST-elevation myocardial infarction. Results from the LEAF trial: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail* 2013;15(5):565-72.
19. Costache VS, Chavanon O, Boubaist H, et al. Early Amplatzer occlude closure of a postinfarct ventricular septal defect as a bridge to surgical procedure. *Interact. Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6(4):503-4.
20. Sutherland FW, Guell FJ, Pathi VL, et al. Postinfarction ventricular free wall rupture: strategies for diagnosis and treatment. *Ann Thorac Surg* 1996;61(4):1281-5.
21. Lock JE, Block PC, McKay RG, et al. Transcatheter closure of ventricular septal defects. *Circulation* 1988; 78:361-8.
22. Maltais S, Ibrahim R, Basmadjian AJ, Carrier M, Bouchard D, Cartier R, Demers P, Ladouceur M, Pellerin M, Perrault LP. Postinfarction ventricular septal defects: towards a new treatment algorithm? *Ann Thorac Surg* 2009; 87:687-92.
23. Holzer R, Balzer D, Amin Z, Ruiz CE, Feinstein J, Bass J, Vance M, Cao QL, Hijazi ZM. Transcatheter closure of postinfarction ventricular septal defects using the new Amplatzer muscular VSD occluder: Results of a U.S. Registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;61:196-201..
24. Honda S, Asaumi Y, Yamane T, et al. Trends in the clinical and pathological characteristics of cardiac rupture in patients with acute myocardial infarction over 35 years. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000984.
25. Schlotter F, de Waha S, Eitel I, et al. Interventional post-myocardial infarction ventricular septal defect closure: a systematic review of current evidence. *EuroIntervention* 2016 May 17;12(1):94-102.

Ciprofloxx

Difusión matricial controlada



 **Alivia los síntomas de cistitis, pielonefritis y prostatitis**

 **Previene complicaciones y recurrencias**



Ciprofloxx DM

Una vez al día



CIPRDM-01AT-19
NO. DE ENTRADA: 183300202C5204

Revisar IPP:



ALTIA[®]

Senosiain[®]



Síndrome de Leriche

Leriche's syndrome.

Edwar Jassir Rozo-Ortiz,¹ Ledmar Jovanny Vargas-Rodríguez,² Milena Brigitte Agudelo-Sanabria²

Resumen

El síndrome de Leriche es una vasculopatía oclusiva que afecta de manera progresiva la aorta abdominal, las iliacas comunes o ambas. Se comunica el caso de una paciente con distintos factores de riesgo vascular, quien manifestó de manera aguda un cuadro clínico compatible con oclusión vascular (claudicación). Se confirmaron mediante estudio imagenológico las características de un síndrome de Leriche. La paciente finalmente falleció. La incidencia y prevalencia de este síndrome se desconocen, los casos en mujeres se asocian principalmente con enfermedades autoinmunitarias. Para el diagnóstico se requiere la realización de una adecuada historia clínica y se confirma mediante estudios imagenológicos. El tratamiento está dirigido a prevenir el avance de la enfermedad. Como parte del manejo farmacológico se encuentran algunos vasodilatadores, antiagregantes plaquetarios y las estatinas. El manejo quirúrgico puede ser cirugía a cielo abierto o endovascular, la primera demuestra mayor beneficio, a pesar de los riesgos que conlleva.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Leriche; enfermedad arterial periférica; enfermedades de la aorta; claudicación intermitente; oclusión vascular.

Abstract

Leriche's syndrome is an occlusive vasculopathy that progressively affects the abdominal aorta and the common iliacs. This paper reports the case of a female patient with various vascular risk factors, which presented a clinical picture compatible with vascular occlusion (claudication). The characteristics of a Leriche's syndrome were confirmed by imaging. The patient finally died. Incidence and prevalence of Leriche's syndrome are unknown, cases in the female gender are the main ones in autoimmune diseases. For the diagnosis, an adequate clinical history is required and confirmed by imaging studies. The treatment is aimed at preventing the progress of the disease. Within the pharmacological management are some vasodilators, antiplatelet agents and statins. Surgical management can be an open or endovascular surgery, the first one offers the greatest benefit, despite the risks involved.

KEYWORDS: Leriche's syndrome; peripheral arterial disease; Aortic diseases; intermittent claudication; vascular occlusion.

¹ Especialista en Medicina Interna. Departamento de Medicina Interna. Docente.

² Medico Interno. Hospital San Rafael. Universidad de Boyacá, Boyacá, Colombia.

Recibido: 17 de octubre 2018

Aceptado: 28 de diciembre 2018

Correspondencia

Ledmar Jovanny Vargas Rodríguez
lejovaro@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Roza-Ortiz EJ, Vargas-Rodríguez LJ, Agudelo-Sanabria MB. Síndrome de Leriche. Med Int Méx. 2019 julio-agosto;35(4):627-631.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i4.2476>

ANTECEDENTES

El síndrome de Leriche es una variante rara de enfermedad vascular aterosclerótica que se distingue por producir oclusión total de la aorta abdominal, las arterias ilíacas comunes o ambas; generalmente esta enfermedad no afecta las arterias renales.¹

Este padecimiento fue descrito en 1814 por Robert Graham (1786-1845), médico de la Royal Infirmary de Glasgow; sin embargo, la definición actual se debe al cirujano francés René Leriche, quien la describió en 1940 como oclusión de la aorta terminal y sus ramas por la existencia de trombos. Leriche vinculó la formación de trombos arteriales con una tríada de síntomas que incluye claudicación, impotencia y disminución de los pulsos periféricos. Desde entonces, el epónimo síndrome de Leriche se ha utilizado para referirse a la enfermedad oclusiva aortoilíaca.²

La incidencia y prevalencia exactas de esta enfermedad han sido difíciles de determinar, debido a que muchos pacientes que cursan con ella son asintomáticos, como consecuencia del desarrollo de redes vasculares colaterales;^{3,4} sin embargo, en algunos estudios su prevalencia varía entre 0.7% en mujeres y 1.3% en hombres.⁵

Esta enfermedad se distingue clínicamente por un síndrome de claudicación en los miembros inferiores.⁶

A continuación comunicamos el caso de una paciente que tuvo cuadro clínico de claudicación secundario a síndrome de Leriche.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 87 años de edad, quien no era funcional desde hacía tres años (escala de Barthel de 30 puntos, que indica dependencia severa de terceros o cuidadores), quien mani-

festaba antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) documentada mediante estudio espirométrico hacía 10 años, con clasificación actual GOLD IV y requerimiento de oxígeno suplementario; además, padecía hipertensión arterial controlada que había sido diagnosticada cinco años atrás, actualmente en manejo con losartán 50 mg cada 12 horas.

La paciente ingresó con cuadro clínico de cinco días de evolución que consistía en dolor, cambios de coloración y parestesia en los miembros inferiores, que se había exacerbado en las últimas 12 horas. Al examen físico se evidenciaba cambio en la coloración (**Figura 1**), frialdad y ausencia de pulsos arteriales con fuerza muscular disminuida (1/5) en los miembros inferiores.

La ecografía doppler de los miembros inferiores evidenció vasculopatía periférica bilateral con oclusión total, por lo que se decidió ampliar



Figura 1. Extremidades con cambios en la coloración concomitantes con frialdad.

los estudios de imagen con angiotomografía (angio-TC; **Figura 2**) que confirmó obstrucción total de la aorta abdominal infrarrenal (síndrome de Leriche), por lo que se decidió iniciar manejo con antiagregante, estatina e inicio de remisión para manejo prioritario por cirugía vascular.

Dos horas después del ingreso la paciente tuvo dolor torácico, taquicardia, tos con hemoptisis y disnea, el ECG evidenció taquicardia sinusal y la radiografía de tórax mostró signos de hipertensión pulmonar, por escala de Wells mayor a 6 puntos; se decidió realizar angio-TC de tórax que confirmó el diagnóstico de embolia pulmonar masiva, con el posterior deceso de la paciente a pesar de las maniobras de reanimación realizadas.

DISCUSIÓN

El síndrome de Leriche es una afección cuya epidemiología no es clara aún, porque la mayor parte de las ocasiones puede pasar inadvertida por no causar síntomas;³ sin embargo, se ha relacionado estrechamente con la edad avanzada y afecta con mayor frecuencia a partir de la sexta década de la vida.^{7,8}

Afecta principalmente a pacientes del sexo masculino y con predisposición a la enfermedad arterial periférica, expuestos a factores de riesgo, como tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, dislipidemias, obesidad y diabetes mellitus;^{9,10} aunque se han reportado algunos casos en mujeres, que se han relacionado con trastornos, como vasculitis, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolipídico, entre otros.¹¹ En el caso comunicado, era del sexo femenino, por encima de la sexta década de la vida, expuesta a algunos de los factores de riesgo mencionados, además, por su condición pulmonar de base, tenía otra situación que predisponía a la formación de placas ateromatosas debido a la inmovilidad.

La sospecha diagnóstica se basa en dos puntos específicos: la anamnesis y el examen físico, que tienen sensibilidad de 51% y especificidad de 86%, con valores predictivos positivo y negativo de 48.6 y 83.8%, respectivamente.¹² En la primera pueden indagarse factores de riesgo de lesión endotelial y los síntomas, que dependen básicamente de la localización del proceso oclusivo, la magnitud que éste alcance y del grado de desarrollo de la circulación colateral de la región afectada. Cuando el flujo sanguíneo se hace insuficiente durante el ejercicio,



Figura 2. Vasculopatía periférica bilateral de grado severo con datos de oclusión desde la aorta abdominal por debajo de la emergencia de las arterias renales. **A.** Corte sagital. **B.** Corte coronal. **C.** Corte axial.

el paciente refiere fatiga muscular, dolor, esta claudicación intermitente llega a ser el primer y único síntoma que relata el paciente.¹³ Al examen físico se deben buscar signos y síntomas que estén asociados con la claudicación vascular (oclusión de un vaso arterial), como la frialdad, cambios de coloración, parestesias y ausencia de pulsos,¹⁴ lo que se evidenció en el cuadro de nuestra paciente.

Para el diagnóstico se realizan estudios de imagen, como el ultrasonido doppler, que permite evaluar la existencia o ausencia de flujo sanguíneo y sus características hemodinámicas (laminar, turbulento, velocidad de flujo, resistencias distales) en cada uno de los vasos de las extremidades. Las formas de la onda doppler de la arteria femoral común se han utilizado para el diagnóstico de un trastorno de entrada, pues la onda normal es trifásica con un componente negativo posterior a la sístole, mientras que en los casos de obstrucción aortoiliaca se observa pérdida relativamente temprana de esta onda y la existencia de una configuración bifásica, amortiguada, lo que indica una alteración del flujo. Otros estudios que pueden efectuarse son la angiogramía (angio-TC) y la tomografía helicoidal abdominal con insistencia en el tronco aórtico, donde podría evidenciarse de manera clara cuando existe oclusión parcial o completa de la aorta abdominal y observar algunas áreas de hipoperfusión en sus ramificaciones proximales,^{15,16} como se evidenció en los estudios complementarios realizados.

El tratamiento está dirigido a prevenir el avance de la enfermedad, por tanto, debe incluir cambios en el estilo de vida y prevención de los factores de riesgo modificables, así como tratamiento farmacológico, con insistencia en el control del síntoma cardinal de esta afección, la claudicación intermitente.¹⁷

Desde el punto de vista farmacológico, pueden prescribirse algunos medicamentos, como el

cilostazol (200 mg/día), que es un inhibidor específico de la fosfodiesterasa III celular que favorece la vasodilatación y se considerado el tratamiento de elección en la claudicación intermitente. Además, debe darse tratamiento con antiagregantes plaquetarios para prevenir las recidivas trombóticas, principalmente ácido acetilsalicílico (100 a 300 mg/día) o, en caso de contraindicación, administrar clopidogrel (75 a 150 mg/día). Por último, las estatinas deben prescribirse sin tener en cuenta las concentraciones de colesterol sérico, porque se ha demostrado prevención de la progresión de la enfermedad y reducción de la morbilidad cardiopulmonar y cerebrovascular,¹⁸⁻²¹ por lo que se dio un manejo acorde a nuestra paciente.

El tratamiento quirúrgico ha evolucionado con el paso del tiempo, va desde el manejo a cielo abierto hasta el endovascular, según la forma y la distribución de las lesiones, además de la gravedad de la enfermedad.²² Se usa el abordaje endovascular en las lesiones más simples, entre las opciones terapéuticas está la angioplastia con balón para la dilatación de trayectos estenóticos y con las endoprótesis (*stents*) vasculares, mientras que a cielo abierto está la derivación aortofemoral, la derivación iliofemoral y la endarterectomía aortoiliaca.²¹ Comparativamente los procedimientos a cielo abierto muestran mejores resultados en cuanto a la permeabilidad vascular y la durabilidad de la reperfusión a largo plazo, pese a tener implicar estancia hospitalaria y riesgo de morbilidad y mortalidad, mientras que los procedimientos endovasculares causan menor morbilidad y requieren menor tiempo quirúrgico y estancia hospitalaria;²³ sin embargo, nuestra paciente no tuvo la posibilidad de tratamiento quirúrgico, por no contar en la institución con cirujano vascular y, además, por manifestar un cuadro vascular pulmonar fulminante.

En resumen, este caso clínico se refiere a una enfermedad de la que se desconoce su inciden-



cia y prevalencia, pero que está asociada con múltiples factores de riesgo vasculares que se pueden prevenir o controlar. Como parte del cuadro clínico de claudicación vascular, que fue muy claro en nuestra paciente, están unos síntomas característicos que deben tenerse en cuenta al momento de la sospecha diagnóstica, como se ha evidenciado en otros estudios. Debe tenerse en cuenta que, una vez que se sospecha esta enfermedad, deben realizarse estudios de imagen que la confirmen. Por último, es de vital importancia tener en cuenta que en todo paciente con factores de riesgo debe indagarse acerca de síntomas relacionados con esta enfermedad para poder iniciar tratamiento dirigido a la prevención y detención del avance de la enfermedad y, en los casos que esté indicado, proporcionar el manejo quirúrgico adecuado a la situación.

REFERENCIAS

1. Keller K, Beule J, Oliver Balzer J, Coldewey M, Munzel T, Dippold W, et al. A 56-year-old man with co-prevalence of Leriche syndrome and dilated cardiomyopathy: case report and review. *Wien Klin Wochenschr* 2014;126:163-8.
2. Tai-Chin Hsieh, et al. Co-occurrence of Leriche syndrome and antiphospholipid syndrome in a man with refractory ulcers of the lower limbs. *J Microbiol Immunol Infection* 2016;49:309-310.
3. Karsten Keller, et al. A 56-year-old man with co-prevalence of Leriche syndrome and dilated cardiomyopathy: case report and review. *Wien Klin Wochenschr* 2014;126(5):163-8.
4. Morotti A, Busso M, Cinardo P, Bonomo K, Angelino V, Cardinale L, et al. When collateral vessels matter: Asymptomatic Leriche syndrome. *Clin Case Rep* 2015;3:960-1.
5. Ifigenia Oviedo, Rene Herbas, William Zegarra. Diagnóstico por tomografía del Síndrome de Leriche: reporte de un caso clínico. *Gac Med Bol* 2013;36(2):105-107.
6. Frederick M, Newman J, Kohlwes J. Leriche syndrome. *J Gen Intern Med* 2010;25(10):1102-4.
7. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, Task II Working Group, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33(Supl.1):S1-75.
8. McCoy E, Patierno S, Lotfipour S. Leriche syndrome presenting with multisystem vaso-occlusive catastrophe. *West J Emerg Med* 2015;16(4):583-586.
9. Grajales, D. Síndrome de Leriche: a propósito de un caso. *Col Med Est Táchira* 2006;15(3):35-38.
10. Higashihara T, Shiode N, Kawase T, Tamekiyo H, Otsuka M, Okimoto T, et al. Endovascular therapy is effective for Leriche syndrome with deep vein thrombosis. *Case Rep Cardiol* 2015;201(5):39-52.
11. Muñoz CJ, Pineda H, Imbachi R. Caso clínico de interés: síndrome de Leriche. *Revista Colombiana Salud Libre* 2016;11(1):57-61.
12. Pita A, Modroño MJ, Pértega S, Herrera L, Seoane T, Paz A, et al. Validez del cuestionario de Edimburgo para el diagnóstico de arteriopatía periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Diabet Nutr* 2017;64(9):471-479.
13. Günaydin ZY, Kurt AB, Bektas O, Atmaca H. Case images: Juxtarenal Leriche syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2015;43(2):212-5.
14. Maciulis M, Tiscornia J, Niebieski C, Chouela E. Síndrome de Leriche. *Arch Argent Dermatol* 2002; 52:71-75.
15. Frederick M, Newman J, Kohlwes J. Leriche syndrome. *J Gen Intern Med* 2010;25(10):1102-4.
16. Byung Kwon Chong, Joon Bum Kim. Successful surgical treatment for thoracoabdominal aortic aneurysm with Leriche syndrome. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;48:134-138.
17. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de enfermedad vascular periférica. *Rev Argent Cardiol* 2015;83(Supl.3).
18. Meng Y, Squires H, Stevens JW, Simpson E, Harnan S, Thomas S, et al. Cost-effectiveness of cilostazol, naftidrofuryl oxalate, and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. *Angiol* 2014;65:190-7.
19. Jeng JS, Sun Y, Lee JT, Lin RT, Chen CH, Po HL, et al. The efficacy and safety of cilostazol in ischemic stroke patients with peripheral arterial disease (SPAD): Protocol of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Int J Stroke* 2015;10:123-7.
20. Stevens JW, Simpson E, Harnan S, Squires H, Meng Y, Thomas S, et al. Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. *Br J Surg* 2012;99:1630-8.
21. Martínez J y col. Enfermedad oclusiva aortoiliaca o síndrome de Leriche. *Rev Colomb Cir* 2017;32:214-22.
22. Talledo O, Valdez LM, Torres L, De la Peña O, Calle A. Enfermedad oclusiva aorto-iliaca: del tratamiento quirúrgico al endovascular. *Revista Médica Herediana* 2015;26:177-85.
23. Indes J, Pfaff M, Farrokhyar F, Brown H, Hashim P, Cheung K, et al. Clinical outcomes of 5358 patients undergoing direct open bypass or endovascular treatment for aortoiliac occlusive disease: A systematic review and meta-analysis. *J Endovasc Ther* 2013;20:443-55.

Fosfocil®G.U.

El antibiótico de las vías urinarias



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

- ✓ **Actividad bactericida** rápida frente a uropatógenos más comunes.
- ✓ Excreción de forma **inalterada**.
- ✓ Buena tolerancia.
- ✓ **Mínima tasa** de resistencia bacteriana.
- ✓ **Amplio margen** de seguridad de uso.

Teniendo una cómoda posología:

Adultos: dosis única de **3 g**

Niños: dosis única de **2 g**



FOSFGU-01A/ter-19

No. de entrada: 193300202C0576

Itra®

Senosiain®



Endocarditis no infecciosa de la válvula mitral asociada con lupus eritematoso sistémico

Non-infectious endocarditis of mitral valve concomitant to systemic lupus erythematosus.

Abish Ángeles-Acuña,² Mario Peñaloza-Guadarrama,¹ Jorge Villela-Caleti,¹ Francisco Javier Rangel-Rojo,³ Eros Balam-Ortiz⁴

Resumen

La endocarditis de Libman-Sacks es una forma de endocarditis no infecciosa, caracterizada por vegetaciones estériles que afectan principalmente las válvulas aórtica y mitral. Se asocia con enfermedades como lupus eritematoso sistémico y la manifestación más común es asintomática. Se relaciona con duración de la enfermedad, actividad lúpica y existencia de anticuerpos antifosfolípidos. El diagnóstico se establece por ecocardiografía transtorácica y el definitivo por estudio de patología que demuestra vegetaciones en la autopsia o en muestras quirúrgicas. Se informa el caso de una paciente de 62 años que acudió por astenia, adinamia, ataque al estado general y disnea de medianos esfuerzos; en la ecocardiografía se encontraron vegetaciones. Se sometió a tratamiento quirúrgico y el diagnóstico se confirmó por estudio de patología.

PALABRAS CLAVE: Endocarditis de Libman-Sacks; lupus eritematoso sistémico; válvulas cardiacas.

Abstract

Libman-Sacks endocarditis is a nonbacterial thrombotic endocarditis, characterized by the deposition of sterile platelet thrombi on heart valves, aortic and mitral. It is associated with systemic lupus erythematosus and the clinical manifestation is typically asymptomatic. It is associated with disease duration, lupus activity and antiphospholipid antibodies. The diagnosis is by echocardiography and the definitive diagnosis can be made pathologically by the demonstration of vegetations on autopsy or surgical specimens. This paper reports the case of a 62-year old patient with asthenia, adynamia and dyspnea of medium efforts; the echocardiography showed vegetations and patient was underwent to surgical treatment with resection of vegetations, diagnosis was confirmed by pathology.

KEYWORDS: Libman-Sacks endocarditis; Systemic lupus erythematosus; Heart valves.

¹ Médico adscrito, Departamento de Cirugía Cardiovascular, Hospital Central Sur de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

² Residente de Medicina Interna, Departamento de Medicina Interna.

³ Médico adscrito, Departamento de Cardiología.

⁴ Jefe de Servicio, Departamento de Cardiología.

Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

Recibido: 6 de septiembre 2018

Aceptado: 4 de diciembre 2018

Correspondencia

Abish Ángeles Acuña
abishangeles@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Ángeles-Acuña A, Peñaloza-Guadarrama M, Villela-Caleti J, Rangel-Rojo FJ, Balam-Ortiz E. Endocarditis no infecciosa de la válvula mitral asociada con lupus eritematoso sistémico. Med Int Méx. 2019 julio-agosto;35(4):632-637. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i4.2506>



ANTECEDENTES

La endocarditis de Libman-Sacks, también llamada endocarditis verrucosa atípica, es una endocarditis no infecciosa caracterizada por vegetaciones estériles. Se encuentran lesiones anatómicas entre 15 y 75% de los estudios de necropsia, en 40 a 50% se detectan por otros motivos al realizar ecocardiografía transtorácica y en 50 a 60% por abordaje transesofágico dirigido. Las alteraciones anatómicas se localizan habitualmente en las válvulas mitral y aórtica. Los estudios anatomopatológicos pueden mostrar dos tipos diferentes de verrucosidades: lesiones activas con necrosis focal e infiltración de células mononucleares, más frecuentemente observadas en pacientes jóvenes con inicio reciente de la enfermedad, y lesiones antiguas cicatriciales caracterizadas por tejido fibroso vascularizado, asociado con calcificaciones, encontradas en pacientes con enfermedad de larga evolución y que frecuentemente se relacionan con insuficiencia valvular.^{1,2} También se ha informado la asociación entre anomalías valvulares y la existencia de anticuerpos antifosfolípidicos;³ su evolución no parece modificarse por la administración de anticoagulantes orales. Asimismo, se ha encontrado mayor frecuencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB en pacientes con afección valvular, aunque su papel patogénico no está dilucidado.⁴

Se han postulado dos diferentes hipótesis de la patogénesis de las alteraciones valvulares en lupus eritematoso sistémico: los anticuerpos antifosfolípidicos y antiendotelio se unen y activan a las células endoteliales, llevando a agregación plaquetaria con formación de trombos, o el depósito de los inmunocomplejos entre el endotelio y la membrana basal lleva a infiltración por células inflamatorias. Es posible que ambos mecanismos actúen de manera sinérgica.³

La endocarditis habitualmente es asintomática y rara vez lleva a la aparición de soplos audibles. Las vegetaciones crecen cerca de los bordes li-

bres de las valvas, por lo que no alteran el sistema de cierre valvular, aun cuando sean grandes y protruyan dentro de las cámaras cardiacas. Las complicaciones de la endocarditis de Libman-Sacks son raras, aunque pueden ocurrir eventos embólicos. Las lesiones hemodinámicamente significativas se manifiestan en sólo 3 a 4% de los pacientes. La endocarditis infecciosa sobreagregada se observa en 7% de los pacientes con enfermedad valvular, mientras que el embolismo central o periférico ocurre, incluso, en 13%.^{5,6} La incidencia de este hallazgo en los estudios *postmortem* ha mostrado tendencia hacia su disminución en los últimos 40 años, lo que puede ser resultado de la administración generalizada de glucocorticoides.⁷

Debido a que la endocarditis de Libman-Sacks habitualmente es silente, por lo general, no es tratada. Cuando se logra detectar en estadios tempranos y activos, se recomienda la administración de los glucocorticoides (PDN 1 mg/kg/día), especialmente en los pacientes con anticuerpos antifosfolípidicos y anticoagulante lúpico negativos. El daño valvular puede ser tan grave que frecuentemente se requiere reemplazo por medios quirúrgicos incluso en 20% de los pacientes. El cuadro clínico más grave lo representa la insuficiencia aórtica y los factores clínicos relacionados más comúnmente con su existencia son la hipertensión arterial sistémica y la válvula aórtica bicúspide.⁸

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 62 años de edad, con antecedente de cáncer cervicouterino *in situ* con histerectomía, quien ingresó por disnea de grandes esfuerzos, fatiga, astenia y adinamia. Analítica al ingreso: hemoglobina en 5.9 g/dL, hematócrito 17.7%, deshidrogenasa láctica 2030 UI/L, bilirrubina total 6.3 mg/dL, bilirrubina indirecta 5.8 mg/dL. El Coombs reportó positivo a IgG y C3D, lo que confirmó el diagnóstico de anemia hemolítica.

Ante la sospecha de enfermedad autoinmunitaria se solicitaron los siguientes anticuerpos: anti-ADN doble cadena 110 unidades (control < 9.6 unidades). Anti-beta 2 glucoproteína negativos, anti-Smith negativos, anti-ribonucleoproteína (RNP) negativos, anti-cardiolipinas IgG > 40 unidades. Se estableció diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido; se inició tratamiento con prednisona a 1.5 mg/kg, durante su hospitalización la paciente tuvo fiebre y desorientación sin otro hallazgo a la exploración física, por lo que se solicitó punción lumbar que evidenció hiperproteinorraquia, sin otra alteración. La paciente mostró mejoría clínica, por lo que se inició danazol, cuenta con cultivo de líquido cefalorraquídeo, urocultivo y dos hemocultivos sin desarrollo bacteriano.

Durante su evolución se encontró soplo regurgitante en foco mitral grado 3 de la escala de Levine-Harvey, irradiado a la región axilar, sin s3 ni s4. Tórax posterior con adecuada entrada y salida de aire, estertores subcrepitantes espiratorios en bases de forma bilateral, no se integró síndrome pleuropulmonar. Extremidades íntegras, pulsos distales presentes, llenado capilar íntegro, sin dermatosis, sin fenómenos vasculares a nivel distal. El estudio ecocardiográfico transtorácico (**Figura 1**) mostró ligera dilatación del ventrículo izquierdo, diastólico de 53 mm y sistólico de 35 mm, distancia de 9 mm, sistólico de la aurícula izquierda paraesternal de 42 mm, apical 53 x 43 mm, área de 18 cm², diastólico del ventrículo derecho de 29 mm, área de la aurícula derecha de 16 cm², anillo pulmonar de 24 mm, tronco pulmonar de 24 mm, anillo aórtico de 20 mm y la unión sinutubular de 28 mm; grosor parietal normal, septum diástole de 7 mm y sístole de 12 mm, pared posterior diástole de 7 mm y sístole de 12 mm; movilidad global y segmentaria normal, con fracción de eyección de 60% y de acortamiento de 32%, volumen diastólico final de 133 mL y sistólico final de 53 mL; válvula mitral con imagen en los

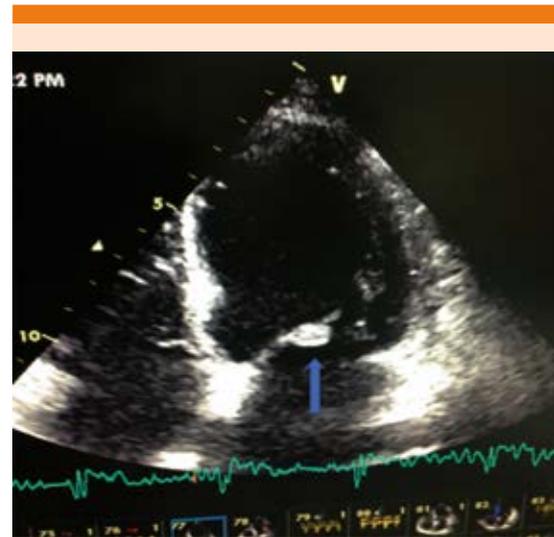


Figura 1. Ecocardiograma transtorácico que muestra engrosamiento valvular mitral por la vegetación en la cara ventricular.

bordes libres de ambas valvas que prolapsaban hacia la aurícula izquierda, de 11 mm por 6 la de la valva anterior y 8 mm la valva posterior, lo que condicionaba insuficiencia mitral severa, ancho de vena contracta de 9 mm, rebasaba la mitad de la aurícula el chorro, intensidad de la señal acústica 4+, orificio efectivo regurgitante de 0.4 cm², volumen regurgitante de 71 mL, porcentaje de área regurgitante de 38%, disfunción diastólica tipo II, patrón pseudonormalizado, onda E: 1.27, relación E/A de 1.17, tiempo de desaceleración 200 mseg y de relajación isovolumétrica de 55 mseg, onda E+ : medial 0.05 m/seg y lateral 0.06 m/seg, relación E/E: 22.51, s/d 0.74; válvula aórtica trivalva, sin alteraciones; con presión diastólica pulmonar de 15 mmHg; tricúspide normal, con velocidad máxima de regurgitación de 2.66 m/seg y presión sistólica del ventrículo derecho de 38 mmHg, TAPSE de 24 mm; vena cava inferior de 13 mm, con colapso de 70%. El caso se presentó en sesión médico-quirúrgica y se decidió realizar cambio

valvular mitral con prótesis mecánica y resección de las vegetaciones (**Figura 2**). En la inspección quirúrgica las vegetaciones se redujeron a engrosamiento del borde libre de ambas valvas, con cierta calcificación, deformación de los bordes y al extraerlas en más de la mitad de su extensión se observó infiltración hemorrágica (**Figuras 3 y 4**). El anillo en ambas valvas se observó de características normales, e incluso dos cuerdas tendinosas estaban con el mismo aspecto irregular a calcificado de la superficie sin observar propiamente aspecto de vegetación y dos de estas cuerdas estaban rotas del lado ventricular (por ruptura espontánea). El estudio anatomopatológico confirmó endocarditis aguda moderada.

DISCUSIÓN

El caso que exponemos es relevante por diversas razones, la primera es un caso cuyos síntomas de manifestación fueron de insuficiencia cardíaca

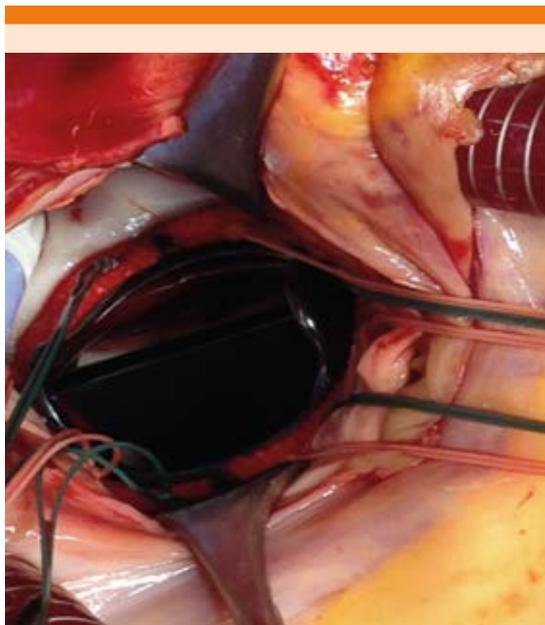


Figura 2. Prótesis mecánica bidisco en posición mitral.



Figura 3. Vegetación localizada en la cara ventricular de la válvula que afecta las cuerdas tendinosas con ruptura de dos de ellas.



Figura 4. Infiltración hemorrágica en la cara auricular de la valva anterior de la mitral.

y no del problema autoinmunitario; la manifestación clásica primero es autoinmunitaria y posteriormente se identifican las lesiones de Libman-Sacks. La segunda, la edad de la paciente

de 62 años se encuentra fuera de la media de edad en que ocurren los casos de lupus eritematoso sistémico-Libman-Sacks (27 ± 3 años). En tercer lugar, es inusual el daño valvular grave en los casos de lupus eritematoso sistémico-Libman-Sacks, especialmente con daño subvalvular que genere insuficiencia valvular grave que requiera cambio de la válvula, identificándose, en este caso, ruptura de las cuerdas tendinosas e infiltrado hemorrágico como causa del daño valvular que la llevó a la cirugía.

La mayoría de los casos de lupus eritematoso sistémico-Libman-Sacks responden a tratamiento con esteroides sistémicos, por lo que es importante su identificación, abordaje y diagnóstico; el caso comunicado tuvo adecuada evolución con reemplazo mitral porque la paciente se encuentra en clase funcional I.

La endocarditis de Libman-Sacks se observa como complicación cardíaca de lupus eritematoso sistémico y de síndrome antifosfolipídico, esta endocarditis se caracteriza por vegetaciones fibrinosas estériles que afectan principalmente la válvula mitral y aórtica y pueden observarse hasta en 30% de los pacientes; su curso es asintomático en la mayoría de los casos y como complicaciones se han reportado endocarditis bacteriana sobreagregada, eventos tromboembólicos, disfunción valvular severa que requiere manejo quirúrgico y alta mortalidad.⁵ Se ha reportado que hasta en 63% de estos pacientes la válvula mitral es la más afectada.⁶

La paciente tuvo síntomas de insuficiencia cardíaca y hepática, se detectó soplo regurgitante mitral, por ecocardiograma transtorácico se identificó vegetación en la válvula mitral con insuficiencia severa en la válvula mitral, lo que también es una forma de manifestación poco frecuente, descartándose otras causas frecuentes que afectan la válvula mitral, como la isquémica;

en el control con coronariografía invasiva no se advirtieron lesiones coronarias.

El ecocardiograma transesofágico detecta vegetaciones valvulares con más frecuencia que el ecocardiograma transtorácico por lo que se prefiere para su diagnóstico.⁹ En la mayoría de los casos está indicado el tratamiento conservador con inmunosupresores, anticoagulación, profilaxis para endocarditis y tratamiento de la insuficiencia cardíaca. En casos con disfunción valvular severa debe valorarse el tratamiento quirúrgico de manera temprana. Las complicaciones tromboembólicas son comunes después de la cirugía valvular, sobre todo en presencia de anticuerpos antifosfolipídicos.⁵⁻²¹

La patogénesis de la endocarditis por Libman-Sacks se ha relacionado con la formación y depósitos de trombos de fibrina en una valva deteriorada. La formación causa fibrosis de la valva, distorsión y disfunción subsecuente.⁸

CONCLUSIÓN

La endocarditis de Libman-Sacks afecta a pacientes con lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolipídico, en la mayoría de los casos es asintomática, su incidencia disminuye con la administración de esteroides. Debe realizarse ecocardiograma transesofágico para su diagnóstico debido a que tiene mayor sensibilidad y especificidad para la detección de vegetaciones valvulares con predominio de afección mitral y aórtica, e iniciar tratamiento conservador y, en caso de disfunción valvular severa, valorar el beneficio del reemplazo valvular mitral, como lo ilustra el caso que comunicamos.²²⁻²⁵

REFERENCIAS

1. Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA, et al. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1990;335:1541.



2. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus. Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology response criteria for systemic lupus erythematosus clinical trials: measures of overall disease activity. *Arthritis Rheum* 2004;50:3418-26.
3. Nihoyannopoulos P, Gomez PM, Joshi J, et al. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. Association with raised anticardiolipin antibodies. *Circulation* 1990;82:369.
4. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody positive patients. Report of a task force at the 13th International 69 Guías de EAS de la SEMI Lupus Eritematoso Sistémico, 2011 Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Lupus* 2011;20:206-18.
5. Roldan C.A, Sibbitt W.L. Jr, Qualls C.R. Libman-Sacks endocarditis and embolic cerebrovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:973.
6. Bouma W, Klinkenberg TJ, CC van der Horst I, Wijdh-den IJ, Erasmus ME, Bijl M, Suurmeijer JHA, Zijlstra F, Mariani MA. Mitral valve surgery for mitral regurgitation caused by Libman-Sacks endocarditis: a report of four cases and a systematic review of the literature. *J Cardiothoracic Surgery* 2010;5:13.
7. Moysakis I, Tektonidou MG, Vasilliou VA, Samarkos M. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution. *Am J Med* 2007;120:636-42.
8. Samura T, Toda K, Yoshioka D, Nakamura T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Saito S, Domae K, Sawa Y. Libman-Sacks endocarditis due to systemic lupus erythematosus activation after mitral valve plasty. *Ann Thorac Surg* 2017 Aug;104(2):e109-e111.
9. Roldan CA, Qualls CR, Sopko KS, Sibbitt WL. Transthoracic versus transesophageal echocardiography for detection of Libman-Sacks endocarditis: a randomized controlled study. *J Rheumatol* 2008;35:224-229.
10. Roldan CA, Tolstrup K, Macias L, Qualls CR, Maynard D, Charlton G, Sibbitt WL Jr. Libman-Sacks endocarditis: detection, characterization, and clinical correlates by threedimensional transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2015 July;28(7):770-779.
11. Bertias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2074-82.
12. Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D, Allegri F, Annunziata P, Aydintug AO, et al. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from the Euro-Lupus Project. *Autoimmun Rev* 2006;5:180-6.
13. Chen MJ, Tseng HM, Huang YL, Hsu WN, Yeh KW, Wu TL, et al. Long-term outcome and short-term survival of patients with systemic lupus erythematosus after bacteraemia episodes: 6-yr follow-up. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1352-7.
14. Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Inês LB, de Koning EJ, Buttgereit F, Cutolo M, Capell H, Rau R, Bijlsma JW. Safety of low dose glucocorticoid treatment in 67 Guías de EAS de la SEMI Lupus Eritematoso Sistémico, 2011 rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2006;65:285-93.
15. Egnér W. The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. *J Clin Pathol* 2000;53:424-32.
16. Sharma J, Lasic Z, Bornstein A, Cooper R, Chen J. Libman-Sacks endocarditis as the first manifestation of systemic lupus erythematosus in an adolescent, with a review of the literature. *Cardiology in the Young* 2013;23:1-6.
17. Font J, Khamashta M, Vilardell M. *Lupus eritematoso sistémico*. MRA ediciones. Barcelona 2002.
18. González León R, Castillo Palma MJ, García Hernández FJ, Sánchez Román J. Infecciones graves en una cohorte de pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Medicina Clínica (Barc)* 2010;135:365-367.
19. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, et al. EULAR Recommendations for monitoring systemic lupus erythematosus patients in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr 21.
20. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008 28; 358:929-39.
21. Ramos-Casals M, Soto M, Cuadrado M, Khamashta M. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus* 2009;18:767-76.
22. Ruperto N, Hanrahan L, Alarcón G, Belmont H, Brey R, Brunetta P, et al. International consensus for a definition of disease flare in lupus. *Lupus*. 2010 Dec 10.
23. Schiffenbauer J, Simon LS. Randomized controlled trials in systemic lupus erythematosus: what has been done and what do we need to do? *Lupus* 2004;13:398-405.
24. Shur PH, Greene JM and Wallace DJ. Overview of the therapy and prognosis of systemic lupus erythematosus in adults. In: UpToDate, Rose BD (Ed.). Feb. 9, 2009.
25. Nicasio Herrera E, Lobo MV, Bertolaccini R, Miotti J. Endocarditis infecciosa de válvula tricúspide nativa asociada a lupus eritematoso sistémico y púrpura trombótica trombocitopénica San Miguel de Tucumán. Argentina. *Rev Fed Arg Cardiol* 2012;41(4):292-295.



Diabetes insípida central debida a histiocitosis de células de Langerhans

Central diabetes insipidus due to Langerhans cell histiocytosis.

Yuri Contreras-Perusquía,¹ Sebastián Olivares-Schietekat,¹ Emanuel Córdoba-Ostos,¹ Miguel Ahumada-Ayala^{1,2}

Resumen

La diabetes insípida central es un trastorno ocasionado por la deficiencia total o parcial de la síntesis, secreción o ambas de la hormona antidiurética, causada por una disfunción hipotálamo-hipofisaria que resulta en un síndrome poliúrico con polidipsia severa. Este trastorno puede ser primario, debido a anomalías genéticas, o secundario a lesiones posquirúrgicas, traumáticas, infecciosas o tumorales. Describimos el caso de un paciente de 15 años de edad al momento del diagnóstico. En la primera visita el paciente tenía un claro síndrome poliúrico. La resonancia magnética de cráneo mostró únicamente un aracnoidocele selar; sin embargo, en el estudio de seguimiento realizado ocho meses después se encontró engrosamiento del tallo hipofisario y una lesión osteolítica en el hueso parietal izquierdo. El paciente fue tratado con resección quirúrgica de la lesión lítica, seguida de 12 ciclos de quimioterapia. Dos años después se confirmó hipogonadismo hipogonadotrópico. La ausencia de lesiones al momento del diagnóstico no excluye la posibilidad de que se hagan aparentes las lesiones tumorales clásicas, como en nuestro caso, en el que únicamente aparecía un aracnoidocele inicial y pocos meses después se hizo evidente el engrosamiento del tallo hipofisario y la metástasis osteolítica.

PALABRAS CLAVE: Diabetes insípida central; histiocitosis de células de Langerhans; hipogonadismo hipogonadotrópico.

Abstract

Central diabetes insipidus is a disorder produced by total or partial deficiency in the synthesis or secretion of antidiuretic hormone caused by hypothalamic-hypophyseal dysfunction, which results in a polyuric syndrome with severe polydipsia. This disorder may be primary when it is caused by genetic abnormalities, or secondary to postoperative, traumatic, infectious or tumoral lesions. This paper reports the case of a male patient, admitted at the endocrine clinic at the age of 15 with a severe polyuric syndrome. At the time of diagnosis of diabetes insipidus, a magnetic resonance was performed demonstrating only a sellar arachnoidocele; however, in the follow-up study conducted eight months later, we found a marked thickening of the hypophyseal stalk and an osteolytic lesion on the left parietal bone. The patient was treated by surgical resection of the lytic parietal bone lesion, followed by 12 cycles of chemotherapy. Two years later, we confirmed the diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism. Absent lesions at moment of diagnosis do not exclude the possibility of the appearance of classic tumoral lesions on follow-up studies, like in our case in which only the initial arachnoidocele appeared, but few months later a thickening of the hypophyseal stalk and bone metastasis became evident.

KEYWORDS: Central diabetes insipidus; Langerhans cell histiocytosis; Hypogonadotropic hypogonadism.

¹ Departamento de Bioquímica, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

² Departamento de Medicina Interna y Endocrinología, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Recibido: 27 de marzo 2019

Aceptado: 10 de junio 2019

Correspondencia

Miguel Ahumada Ayala
ahumadam1@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Contreras-Perusquía Y, Olivares-Schietekat S, Córdoba-Ostos E, Ahumada-Ayala M. Diabetes insípida central debida a histiocitosis de células de Langerhans. Med Int Méx. 2019 julio-agosto;35(4):638-645.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i4.3054>



ANTECEDENTES

En un paciente con poliuria y polidipsia, una de las consideraciones diagnósticas principales es la diabetes insípida. La diabetes insípida central se manifiesta con daño de más de 80% de las neuronas magnocelulares que residen en los núcleos paraventriculares y supraópticos del hipotálamo, encargados de producir la hormona antidiurética, entre otras funciones.¹ La deficiencia de la concentración de vasopresina circulante ocasiona menor expresión de canales de acuaporina 2 en los túbulos colectores renales. El incremento de la depuración de agua libre de osmoles resulta en la producción de grandes volúmenes de orina hipoosmolar. El aumento resultante de la osmolaridad plasmática desencadena una severa polidipsia por activación de los centros cerebrales integradores superiores responsables del mecanismo de sed, con el objetivo de mantener el equilibrio hídrico y evitar la deshidratación.²

La diabetes insípida central tiene prevalencia de 1:25,000 personas en población abierta; de éstos sólo 10% se consideran primarios ante la ausencia de lesiones demostrables en el área hipotálamo-hipofisaria. En esta categoría se encuentran las mutaciones en el cromosoma 20p13 donde se codifica la síntesis de la prohormona de la hormona antidiurética.³ La mayor parte de las veces no se logra identificar el defecto responsable de la diabetes insípida central primaria.

En la diabetes insípida central secundaria, se detectan alteraciones anatómicas en la zona hipotálamo-hipofisaria, entre las que pueden mencionarse trastornos postraumáticos, como la sección del tallo hipofisario o la manipulación quirúrgica de la zona hipotalámica-hipofisaria; algunas de tipo infeccioso, como la debida a toxoplasmosis, citomegalovirus o *Mycobacterium tuberculosis*; así como tumorales, entre los que se incluyen craneofaringiomas, meningiomas, germinomas, pinealomas, gliomas ópticos y

tumores granulomatosos, de los que destacan la hipofisitis linfocitaria, la neurosarcoidosis y la histiocitosis de células de Langerhans.^{3,4}

La histiocitosis de células de Langerhans, también conocida como enfermedad de Hand-Schüller-Christian, es un trastorno monoclonal caracterizado por la proliferación excesiva de células dendríticas inmaduras con un fenotipo CD1a y CD207+; de la misma manera, se observa proliferación de células inflamatorias, por lo que puede definirse como neoplasia mielóide inflamatoria.⁵

La incidencia anual de histiocitosis de células de Langerhans en la población infantil es de 2.6-5.4 casos por 1,000,000; aunque la incidencia mayor es en hombres entre uno y tres años de edad, la enfermedad puede manifestarse en cualquier etapa de la vida, como en el caso comunicado en este artículo, en el que la enfermedad se manifestó por primera vez a los 15 años. Asimismo, la incidencia de diabetes insípida central debida a enfermedad de Hand-Schüller-Christian se estima que es de 0.86-1.8 casos por 2,000,000 de niños.^{6,7}

Las manifestaciones clínicas de la histiocitosis de células de Langerhans varían desde lesiones únicas hasta una enfermedad multisistémica; las manifestaciones óseas son las más comunes (75%), mientras que las extraóseas varían en frecuencia: dermatológicas (55%) y del sistema nervioso central (35%) en forma de infiltraciones en el tallo hipotálamo-hipofisario. En menor magnitud, también pueden sobrevenir lesiones hepáticas (32%), pulmonares (26%), de tejidos blandos (26%), en la médula ósea (19%), las glándulas salivales (6%) y el tubo digestivo (6%).^{6,8}

Informamos el caso de un paciente con diabetes insípida central con afección en la zona hipotálamo-hipofisaria y metástasis óseas.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 15 años de edad al momento del diagnóstico de la diabetes insípida central con antecedentes heredofamiliares de madre con diabetes mellitus tipo 2, abuela materna fallecida de cáncer no especificado, abuelo materno fallecido de cáncer de hígado y tía materna que padecía cáncer de colon. Sin antecedentes personales relevantes para el padecimiento actual.

El paciente acudió a consulta por un síndrome poliúrico de inicio súbito llegando a ingerir 8 o más litros de agua al día, por lo que acudió con un médico que descartó diabetes mellitus y el paciente fue referido a consulta en la clínica de endocrinología donde se diagnosticó diabetes insípida central. El síndrome poliúrico se alivió por completo con el tratamiento con desmopresina 0.1 mg/mL cada 12 h por vía nasal. La resonancia magnética inicial mostró únicamente un aracnoidocele selar (**Figura 1A y B**).

Al paciente se le realizó una resonancia magnética de control ocho meses después, en esta nueva resonancia se encontró persistencia del aracnoidocele selar, destacó el hallazgo de engrosamiento del tallo hipofisario (**Figura 1C**),

al igual que una lesión osteolítica en el hueso parietal izquierdo (**Figura 1D**). Estas imágenes establecieron el diagnóstico clínico de probable histiocitosis de células de Langerhans.

Se realizó craneotomía parietal izquierda y abordaje de trépano de un centímetro; se practicó biopsia por escisión de la lesión osteolítica parietal. El aspirado de médula ósea resultó negativo. El estudio inmunohistoquímico mostró marcadores langerina, CD1a y CD68 positivos, así como marcador CD45 negativo, lo que confirmó el diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans. La tomografía con emisión de positrones no mostró otras lesiones.

Posterior a la intervención quirúrgica, el paciente recibió 12 ciclos de quimioterapia con vinblastina/prednisona suministrados a intervalos de cada tres semanas. Permaneció asintomático durante dos años con resonancias magnéticas de cráneo sin evidencia de avance de la histiocitosis de células de Langerhans; sin embargo, en la visita de seguimiento dos años después se identificó clínicamente y por laboratorio hipogonadismo hipogonadotrópico con concentraciones hormonales de FSH 0.27 mUI/mL (1-12 mUI/mL), LH 0.33 mUI/mL (2-12 mUI/mL) y testosterona 24.6 ng/dL (260-1000 ng/dL). Se prescribió un-



Figura 1. A. Resonancia magnética inicial. Sagital T1. Se identifica un aracnoidocele selar que comprime la porción dorsal de la glándula hipofisis, sin ninguna otra alteración morfológica visible. B. Coronal T1. Se observa de forma clara el aracnoidocele. C. Resonancia magnética de seguimiento. Sagital T1 ocho meses después. Se observa un engrosamiento de 4.2 mm en el tallo hipofisario, con engrosamiento en el plano sagital > 3 mm en la región proximal y > 2 mm en la región distal. D. Axial T1. Se aprecia la metástasis en el hueso parietal izquierdo que muestra una lesión lítica en la imagen.



decanoato de testosterona a dosis de 1 g cada 8-10 semanas con lo que desaparecieron las manifestaciones de hipoandrogenismo.

DISCUSIÓN

La hormona antidiurética es un nonapéptido, producido por las neuronas magnocelulares de los núcleos paraventriculares y supraópticos del hipotálamo. Su precursor es una preprohormona de 164 aminoácidos que se encuentra codificada por el gen AVP-neurofisisina II perteneciente al cromosoma 20p13.⁹

El principal estímulo para su síntesis y secreción es el aumento de la osmolaridad plasmática y del líquido cefalorraquídeo que actúa en osmorreceptores, que permiten que se libere la hormona de las vesículas de la neurohipófisis; una vez libre en la circulación sanguínea, la hormona antidiurética tiene vida media de 15 minutos y actúa en el riñón, en los receptores V_2R del túbulo contorneado distal y colector.⁹

La llegada de la hormona antidiurética a la membrana apical de las células epiteliales renales activa al receptor V_2R asociado con una proteína G y permite el funcionamiento de la adenilato ciclasa que promueve, a su vez, la acción del AMPc en la proteína cinasa A y la fosforilación de la acuaporina 2.^{9,10}

De esta manera, la acuaporina 2 migra a la membrana apical de la célula y permite el paso del agua de la luz tubular hacia el interior de la célula, para posteriormente dirigirse a la membrana basolateral y movilizarse hacia el intersticio por medio de las acuaporinas 3 y 4.⁹

En la ausencia de la hormona vasopresina o cuando existe resistencia a los efectos de la misma, el mecanismo descrito falla y surge la incapacidad para movilizar el agua de la orina hacia el intersticio, lo que se traduce en la pro-

ducción de una gran cantidad de orina diluida que conduce a poliuria, así como en osmolaridad elevada que activa el centro de la sed en el hipotálamo provocando polidipsia.

La célula de Langerhans se origina en la médula ósea de una población de células $CD4^+$ y $CD5^+$, posteriormente migra al epitelio para así poder reconocer y presentar antígenos, como MHC II y $CD1a$; la función de estos antígenos es activar la respuesta inmunitaria por medio de los linfocitos T.^{11,12}

En la histiocitosis se observa la acumulación de células $CD1a^+$ en la zona afectada, caracterizadas por su inmadurez funcional debido a que provienen de células mieloides inmaduras, junto con la alteración en la expresión de moléculas de adhesión producidas por las mismas células.^{12,13}

La clasificación de los trastornos histiocíticos radica en su naturaleza fagocítica o dendrítica subdividida por su carácter maligno o reactivo, así como la existencia característica de gránulos de Birbeck, cuya aparición se debe a la expresión de la molécula langerina en las células.⁹

La clasificación general de la histiocitosis se divide en una serie de enfermedades diferentes: M-I (enfermedades de depósito), M-II (enfermedades macrofágicas proliferativas benignas), M-III (enfermedades hemofagocíticas no malignas), M-IV (leucemia monocítica aguda), M-V (leucemia monofagocítica crónica), M-VI (histiocitosis maligna 5q35), L-I (histiocitosis benigna de células de Langerhans), L-II (histiocitosis progresiva de células de Langerhans), L-III (linfoma de células de Langerhans) y L-IV (linfoma de células dendríticas).¹¹

El caso comunicado correspondería a la clasificación L-II de histiocitosis progresiva de células de Langerhans.

La enfermedad de Hand-Schüller-Christian, descrita por primera vez en 1893, corresponde a una clasificación de histiocitosis de células dendríticas, que se distingue por un proceso neoplásico porque existen mutaciones en el gen BRAF V600E y MAP2K1 presente en 75% de los pacientes con histiocitosis de células de Langerhans.¹⁴ La mutación en el gen BRAFV600E conduce a la activación de la vía MEK/ERK que participa en etapas críticas de diferenciación mieloide y tiene un papel etiopatogénico importante.¹⁵ Esta mutación se observa en células hematopoyéticas presentes en pacientes con enfermedad multisistémica.¹⁶

Las lesiones presentes en esta enfermedad incluyen la infiltración patológica de células dendríticas, macrófagos, eosinófilos y linfocitos; estas células expresan concentraciones altas de moléculas coestimuladoras de células T y citoquinas proinflamatorias.¹⁶

La manifestación clínica clásica corresponde a la tríada exoftalmos unilateral, diabetes insípida y enfermedad ósea; sin embargo, la ausencia de estos síntomas no excluye el diagnóstico. Otras manifestaciones clínicas corresponden a dermatosis similar a dermatitis seborreica, así como pápulas y nódulos presentes en las regiones afectadas.¹⁷

El caso comunicado manifestó dos síntomas de la tríada clásica, la diabetes insípida y una lesión osteolítica en el parietal izquierdo; no tuvo manifestaciones oftálmicas, pulmonares, linfáticas ni cutáneas.

Las lesiones osteolíticas y la baja densidad ósea son hallazgos frecuentes en pacientes con histiocitosis de células de Langerhans; de la misma manera, existen varias moléculas implicadas en la patogénesis de la enfermedad, como las interleucinas, TNF- α , RANK, RANKL, OPG, periostina y esclerostina.

La IL-17A, periostina y RANKL califican como posibles marcadores en pacientes con Hand-Schüller-Christian, porque se han observado concentraciones elevadas en las lesiones de estos pacientes. Destaca también la interacción entre RANK, RANKL y OPG debido al papel que ejercen en la homeostasia del hueso a través de los osteoclastos, así como en la activación y supervivencia en células T y B.¹⁶

En los pacientes con histiocitosis de células de Langerhans las lesiones radiológicas visibles son variables, comprenden 10 a 57% de los casos totales.^{18,19} Krooks y su grupo reportaron en 2017 que 75% de los pacientes con histiocitosis de células de Langerhans manifiestan lesiones óseas, de las que la mayor parte son unilaterales y craneales, visibles en un estudio de imagen.¹³

Según la Sociedad de Histiocito, el diagnóstico se basa en distintos criterios con pruebas de inmunohistoquímica.^{16,17}

La visualización de células ovoides con núcleo en grano de café acompañado de eosinófilos en la dermis y epidermis es un hallazgo histopatológico importante.^{17,20,21} La observación de los gránulos de Birbeck con microscopía electrónica se ha considerado el patrón de referencia para el diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans; sin embargo, recientemente fue reemplazado por el hallazgo de marcadores como CD1a, CD207 (langerina) y S-100 debido a su mejor accesibilidad económica y al menor tiempo usado en las pruebas.^{16,17} La inmunohistoquímica en el caso comunicado mostró los marcadores clásicos CD1a y langerina.

Con la sospecha de histiocitosis de células de Langerhans, se debe realizar una evaluación física íntegra del paciente con un algoritmo destinado a identificar rasgos clínicos y distintos niveles de infiltración que incluye las siguientes pruebas: pruebas de coagulación, función



hepática, osmolalidad urinaria y estudios radiográficos completos (resonancia magnética, tomografía computada). Los pacientes con histiocitosis de células de Langerhans tienen talla baja para su edad. La piel muestra los rasgos clínicos mencionados que se observan en la exploración física. Las pruebas de función hepática pueden arrojar datos de infiltración y progresión sistémica, mientras que el cuadro clínico y las pruebas de osmolalidad ayudan a identificar la diabetes insípida. Los estudios de imagen deben abordar el eje hipotalámico para observar lesiones en esa zona. Debe solicitarse aspirado de médula ósea y examen endocrinológico completos.¹⁶

El tratamiento es variado y depende de las manifestaciones clínicas y del grado de diseminación, comprende desde un tratamiento mínimo en la lesión ósea hasta la combinación de medicamentos quimioterapéuticos.¹

En caso de que la histiocitosis sea multisistémica, se evalúa el riesgo de daño en diferentes órganos. Si el riesgo es elevado, el tratamiento debe ser más agresivo, debido al menor porcentaje de respuesta a la terapia convencional.

Las primeras seis semanas de respuesta al tratamiento sirven para valorar el pronóstico porque una respuesta temprana se asocia con menor mortalidad.²²

Brys y su grupo mencionan que el tratamiento inicial con mejor respuesta en niños incluye vinblastina y prednisona por un año; tratamiento administrado en nuestro caso. En adultos es preferible prescribir citarabina, debido a que existe mayor riesgo de toxicidad con los quimioterapéuticos de primera línea.¹

Santana y colaboradores encontraron que los pacientes con histiocitosis de células de Langerhans multisistémica se benefician en gran medida con un tratamiento esteroideo junto con un citostáti-

co.²³ Asimismo, Sakamoto y su grupo realizaron un estudio con Ara-C, vincristina y prednisona durante las primeras seis semanas del tratamiento; a los que respondieron de forma adecuada al tratamiento se les administró metotrexato y 6-mercaptopurina adicionalmente. El resultado final fue que 66% de los pacientes no sufrieron recaídas con el tratamiento propuesto.^{4,5,24}

Recientemente se propuso un enfoque terapéutico con agentes inhibitorios de la vía RANKL como bisfosfonatos y denosumab, debido a la naturaleza osteolítica de las lesiones óseas.¹⁸

La histiocitosis de células de Langerhans que afecta al eje hipotálamo-hipofisario se relaciona en 50% con diabetes insípida central, así como en 20% con deficiencia de hormona del crecimiento.²⁵

Kaltsas y su grupo reportaron en su estudio que existe relación directa (20%) entre disfunción de la adenohipófisis e histiocitosis de células de Langerhans concomitante con diabetes insípida.²⁶⁻²⁸

El hipogonadismo hipogonadotrópico es una complicación frecuente de la histiocitosis de células de Langerhans que puede manifestarse en etapas iniciales o a partir de una media de 7.5 años después del diagnóstico inicial. Por lo anterior, es importante considerar a la histiocitosis de células de Langerhans posible causa en un paciente con hipogonadismo hipogonadotrópico y mantener la vigilancia de todos los ejes hormonales hipotálamo-hipofisarios en el seguimiento clínico de estos pacientes.^{29,30}

CONCLUSIONES

La diabetes insípida central es un trastorno endocrinológico ocasionado por diversas causas; al momento del diagnóstico de la diabetes insípida central es necesario considerar posible

causa a la histiocitosis de células de Langerhans. La ausencia de lesiones al momento del diagnóstico no excluye la posibilidad de que en el seguimiento se hagan aparentes las lesiones tumorales clásicas, como en nuestro caso, en el que únicamente aparecía un aracnoidocele en la resonancia magnética inicial y pocos meses después se hizo evidente el engrosamiento del tallo hipofisario y la metástasis osteolítica.

Al igual que en otras enfermedades que afectan la zona hipotalámica-hipofisaria, es indispensable el seguimiento endocrinológico porque aun cuando se controle la progresión de la enfermedad causal, pueden seguir ocurriendo deficiencias hormonales; como en nuestro caso, el hipogonadismo hipogonadotrópico. Aunque se trata de una enfermedad maligna, la terapia mencionada con la combinación de cirugía y quimioterapia tiene, en general, un resultado clínico satisfactorio.

REFERENCIAS

- Brys ADH, Vermeersch S, Forsyth R, Velkeniers B, Bravenboer B. Central diabetes insipidus: beware of Langerhans cell histiocytosis! *Neth J Med* 2018;76(10):445-449.
- Robertson GL. Trastornos de la neurohipófisis. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 18ª edición. Ciudad de México: McGrawHill; 2012.2902-2911.
- Diabetes insípida: generalidades y diagnóstico en pacientes pediátricos. *Medicina & Laboratorio*; 2013;19(7-8):1-28.
- Delgado-Fernández MR, Romero-Rivero OL, Díaz-Borroto A. Diabetes insípida central: presentación de un caso. *Rev Méd Electrón* 2013;35(1):45-51.
- Sakamoto K, Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, Imashuku S. Central diabetes insipidus in pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis; Results from the JLSG-96/02 studies. *Pediatr Blood Cancer* 2018;e27454.
- Schmidt S, Eich G, Geoffray A, Hanquinet S, Waibel P, Wolf R, et al. Extraosseous langerhans cell histiocytosis in children. *Radiographics* 2008;28(3):707-726.
- Grois N, Pötschger U, Prosch H, Minkov M, Arico M, et al. Risk factors for diabetes insipidus in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer* 2005;46(2):228-233.
- Casanovas A, Elena G, Rosso D. Histiocitosis de células de Langerhans. *Sociedad Argentina de Hematología; Revista Argentina de Hematología*; 2014;18(1):60-66.
- Castaño L, Calvo B, Vela A. Patología del metabolismo del agua asociado a enfermedad hipofisaria. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2010;1:48-55.
- Corredor AB. Engrosamiento del tallo hipofisario en niños y adolescentes con diabetes insípida central: causas y consecuencias. *ANPEDI* 2018;2448.
- Cline MJ. Histiocytes and histiocytosis. *Blood* 1994;84(9):2840-2853.
- Jaitley S, Saraswathi TR. Pathophysiology of Langerhans cells. *J Oral Maxillofac Pathol* 2012;16:239-44.
- Krooks, J, Minkov, M, Weatherall, A.G. Langerhans cell histiocytosis in children. *J Am Acad Dermatol* 2017;78(6).
- Papadopoulo M, et al. The multiple faces of Langerhans cell histiocytosis in childhood: A gentle reminder. *Molecular Clinical Oncology* 2018;8(3):482-492.
- Zheng, H. Pediatric Langerhans cell histiocytosis of the temporal bone: clinical and imaging studies of 27 cases. *World J Surg Oncol* 2018;16(72).
- Jeziarska, M, Stefanowicz, J, Romanowicz, G, Kosiak, W, Lange, M. Langerhans cell histiocytosis in children – a disease with many faces Recent advances in pathogenesis, diagnostic examinations and treatment. *Adv Dermatol Allergol* 2018;35(1).
- Zazueta López RM, Hierro Orozco S, Achell Nava L, Jaimes Hernández V. Histiocitosis de células de Langerhans: revisión de la literatura. *DCMQ* 2011;9(3).
- Anastasilakis A, Tsoli M, Kaltsas G, Makras P. Bone metabolism in Langerhans cell histiocytosis. *Endocr Connect* 2018;7:R246-R253.
- De la Hoz Polo M, et al. Neuroimagen de la histiocitosis de células de Langerhans en el sistema nervioso central pediátrico. *Radiología* 2015;57(2):93-180.
- Ferrando Barberá J, Cruz Martínez O. Histiocitosis. En: Moraga Llop FA, coordinador. *Protocolos de Dermatología*. 2a ed. Madrid: Protocolos de la Asociación Española de Pediatría; 2007:165-72.
- Chong VC-L, Tan CL, Chee Y-L, De Mel S. A young patient with a lytic skull lesion. *J Clin Pathol* 2018;0(1-2).
- Degar B, Rollins B. Langerhans cell histiocytosis: malignancy or inflammatory disorder doing a great job or imitating one? *Dis Model Mech* 2009;2:436-439.
- Santana Álvarez JC, Iglesias Solís JM, Sánchez Rodríguez H, de los Ángeles Miranda M, García Fernández SB. Histiocitosis X: presentación de tres casos. *SciELO* 2010;14(6):1-15.
- Majumder A, Wick C, Collins R, Booth T, Isaacson B, Kutz J. Pediatric Langerhans cell histiocytosis of the lateral skull base. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017;9:135-140.
- Ghafoori Sh, Mohseni Sh, Larijani B, Mohajeri-Tehrani MR. Pituitary stalk thickening in a case of Langerhans cell histiocytosis. *Arch Iran Med* 2015;18(3):193-195.
- Makras P, Papadogias D, Kontogeorgos G, Piaditis G, Kaltsas GA. Spontaneous gonadotrophin deficiency recovery in an adult patient with Langerhans cell histiocytosis (LCH). *Springer*, 2005;8.



27. Kaltsas GA, et al. Hypothalamo-pituitary abnormalities in adult patients with Langerhans cell histiocytosis: Clinical, endocrinological, and radiological features and response to treatment. *JCE & M* 2000;85(4).
28. Kurtulumus N, Mert M, Tanakol R, Yarman S. The pituitary gland in patients with Langerhans cell histiocytosis: a clinical and radiological evaluation. Springer, 2014.
29. Toro Galván S, et al. Endocrine changes in histiocytosis of the hypothalamic--pituitary axis. *Endocrinol Nutr* 2015;62(2):72-79.
30. García Gallo MS, Martínez MP, Abalovich MS, Gutiérrez S, Guitelman MA. Endocrine manifestations of Langerhans cell histiocytosis diagnosed in adults. *Springer Science*, 2010;13.

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.



Carmen Zavala García

Alberto Lifshitz

Lo Interno de la Medicina (Interna)

Palabras y Plumas Editores. México 2019

Primero que nada quiero resaltar el interesante y cuestionante prólogo que solo alguien con la capacidad de introspección como el Dr. Alexandre de Pomposo pudo escribir. Esas preguntas que muchos nos hacemos y para las cuales tenemos respuestas parciales.

¿En dónde comienza el hombre a ser hombre?

¿Cuál es la frontera entre su yo y no yo?

¿Cómo leer el libro del hombre?

¿Qué hermoso sería leer el libro completo!

Al igual que el Dr. Alberto Lifshitz, he tratado de encontrar una definición clara que pueda explicar a mis pacientes y ¡a mí! lo que es un internista. Confieso que no lo había logrado hasta ahora.

Al leer el libro he tenido la inmensa fortuna de hacer dos viajes; uno a lo profundo de la medicina y el otro al entendimiento de la medicina interna, de sus retos y de su futuro.

Mi viaje a la medicina inició recordándome, como lo hago una y otra vez con mis alumnos, que nuestra razón de ser es el paciente y que efectivamente “no hay enfermedades sino enfermos”.

Existe una diferencia entre las nuevas generaciones de los *millennials* y las previas. Unos nacidos con los libros al alcance de un *click* y los otros todavía con la clínica en su ADN. Pero todos

tratando de leer el libro completo de la persona que pone su salud en nuestras manos. Sin embargo, y con la mejor de las intenciones nos vemos en ocasiones rebasados por las carencias de los sistemas de salud, por las malas decisiones operativas pero también por la tecnología, por la falta de empatía secundaria al *burnout*, por el Dr. Google, por la medicina complementaria y alternativa y sí... por la autonomía del paciente y el frágil equilibrio con el principio de beneficencia y de cómo transmitirlo a los médicos en formación cuando se enfrentan a un paciente cuyo principio de autonomía puede hacerle perder la salud, la funcionalidad y hasta la vida.

Cuántos no recordamos aquel paciente que nos dijo: doctor, solo con platicar con usted ya me siento mejor. ¡Qué mejor efecto placebo que el de una buena relación médico-paciente! No requiere medicamentos, ni dietas, ni ejercicio, ni fisioterapia. Solo se necesita como dice *Lo Interno de la Medicina (Interna)* compasión, sensibilidad, acompañamiento, comprensión, afecto y cariño. Todo lo anterior, contenido en el currículum oculto. Qué difícil ha sido permearlo a las generaciones a las que no les gusta hablar y prefieren comunicarse con un *whats app*; que no les gusta la exploración física y prefieren una tomografía; que el paciente no es el del 303, que tiene un nombre; que el paciente no es una apéndice, es un ser humano íntegro.

Y claro, otro reto, es que con tanta información y estudiar para el examen, se nos olvida enseñar para la vida. Tenemos que formar médicos integrales que tengan conocimientos pero que también sean hábiles buscando información y que no minimicen en su entrenamiento la importancia de la ética, la bioética, la historia y la cultura. Si no formamos hombres y mujeres en



lugar de alumnos que estudian para el examen ¿cómo esperamos que reconozcan a los pacientes como iguales, como humanos que padecen? “Curar ocasionalmente, aliviar frecuentemente, consolar siempre”. Esto es de gran importancia porque un paciente del siglo XXI, tal como lo dice el libro, es muy complejo. Resultado del aumento en la esperanza de vida, nos enfrentamos a las enfermedades crónico-degenerativas, a los adultos mayores, a las comorbilidades, a la polifarmacia. Y si para nosotros es difícil, para el que lo padece es doblemente amenazador. Seguir dietas, hacer ejercicio, dejar de fumar, tomar medicamentos el resto de la vida aun cuando el costo de los mismos sea exorbitante. Y qué podemos decir del adulto mayor que sufre abandono y maltrato. Tenemos un futuro médico lleno de retos, siendo uno de los más importantes la educación al paciente y su familia y la importancia del autocuidado.

Mi segundo viaje, el de la medicina interna. Frecuentemente me preguntan mis pacientes ¿qué es un internista?, también me preguntan pacientes, familiares, colegas y alumnos ¿por qué no hiciste una subespecialidad, por qué “solo” medicina interna? Bueno pues yo, al igual que el Dr. Alberto Lifshitz, no quise renunciar a ninguna parte de la práctica de la medicina. No me quise perder la oportunidad de “leer el libro completo del ser humano”, y he de confesar que no voy ni a la mitad.

Y sí, se percibe una necesidad social hacia la desespecialización. Vemos con más frecuencia personas que buscan médicos que los vean como un todo y no como una parte. Médicos que integren sus padecimientos y que faciliten sus tratamientos, pero lo más importante, alquien a quien acudir cuando tengan cualquier pesar. Esa es la magia de la relación médico-

paciente que logra un buen internista. Ha sido problemático y a veces hasta frustrante para los profesores de especialidad en medicina interna, permear la importancia de ésta con los alumnos y que no sea tan solo un paso o un puente a la subespecialización. Pero... y cómo no lo iba a ser si ni siquiera nosotros hemos podido definirla con certeza y mucho menos saber plasmarla en los programas académicos. Tengo que decir que ahora el departamento de posgrado de la UNAM ha hecho un buen trabajo reuniendo a los internistas para crear un programa con visión integradora, con insistencia en habilidades clínicas, con visión autocrítica y dividiendo la casi invisible frontera entre la medicina general y la interna. Pero de nuevo, el currículum oculto, la enseñanza de la empatía, compasión, solidaridad, honestidad, compromiso, caridad... siguen siendo un reto y más aún con la nueva “compañera” de la medicina como la llama el libro, la tecnología.

Después de mi viaje a lo interno de la medicina y de la medicina interna y como conclusión, en cada consulta de primera vez entregaré a mis pacientes:

“El médico internista”

Es un médico de adultos que atiende predominantemente personas sanas con enfoque en la medicina preventiva, aunque es experto en enfermedades frecuentes y crónico-degenerativas. Está altamente capacitado para jerarquizar los problemas de salud de un individuo y en enfocar sus tratamientos. En la atención de sus pacientes, hace uso inteligente de los recursos diagnósticos, como estudios de laboratorio y gabinete.

“Su más alta prioridad es el paciente como ser humano integral”.

Normas para autores

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15) y se ajustan a las siguientes normas:

1. Los artículos deben enviarse vía electrónica mediante el sistema de gestión OJS (Open Journal System) Nieto Editores de la Revista Medicina Interna de México, junto con el formato de cesión de derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Solo debe ingresar a: www.revisionporpares.com, registrarse y seguir paso a paso para cargar sus archivos, que serán evaluados por pares. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal agregando una copia al editor Manuel Ramiro H a: manuel.ramiroh@gmail.com.
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen estructurado, *abstract*, introducción, material y método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
3. La extensión máxima de los originales será de 15 cuartillas, de los casos clínicos 8 cuartillas y cuatro figuras o cuadros. Las revisiones no excederán de 15 cuartillas. En la primera página figurará el título completo del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres de los autores, servicios o departamentos e institución (es) a las que pertenecen y están relacionadas con la investigación y la dirección del primer autor. Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con números arábigos en superíndice. Las adscripciones serán las actuales y relacionadas con la investigación. Se excluye la pertenencia a empresas y sociedades anónimas.
4. Los cuadros y figuras deben numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve y mencionarse en el cuerpo del artículo.
Los cuadros de datos tabulados que contengan exclusivamente texto deberán elaborarse con la aplicación "Tabla" de Word; los esquemas y diagramas, con Power Point; las gráficas de pastel, barras, dispersión, etcétera, con Excel. Todos los cuadros y figuras deberán citarse en el texto.
5. Para las fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:
Entregar cada una en archivo separado en formato TIFF o JPG (JPEG).
Sólo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, éstas pueden reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño.
Las figuras deben medir 10 x 13 cm aproximadamente. La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías se obtienen directamente de cámara digital, la indicación debe ser "alta resolución".
6. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y enviarlas en archivos editables.
7. Tipo de artículos: la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor.
8. **Resumen.** La segunda hoja incluirá el resumen, de no más de 250 palabras y deberá estar estructurado en 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 per-



mite, en cambio, la expresión “en prensa” cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como Medicina Interna de México Volumen 31, Núm. 3, mayo-junio, 2015 www.nietoeditores.com.mx “observaciones no publicadas”. Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y col. (en caso de autores nacionales) o et al. (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará Suppl X entre el volumen y la página inicial.

La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:

Torres BG, García RE, Robles DG, Domínguez G, y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992;57:226-229.

Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:

Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;120-129.

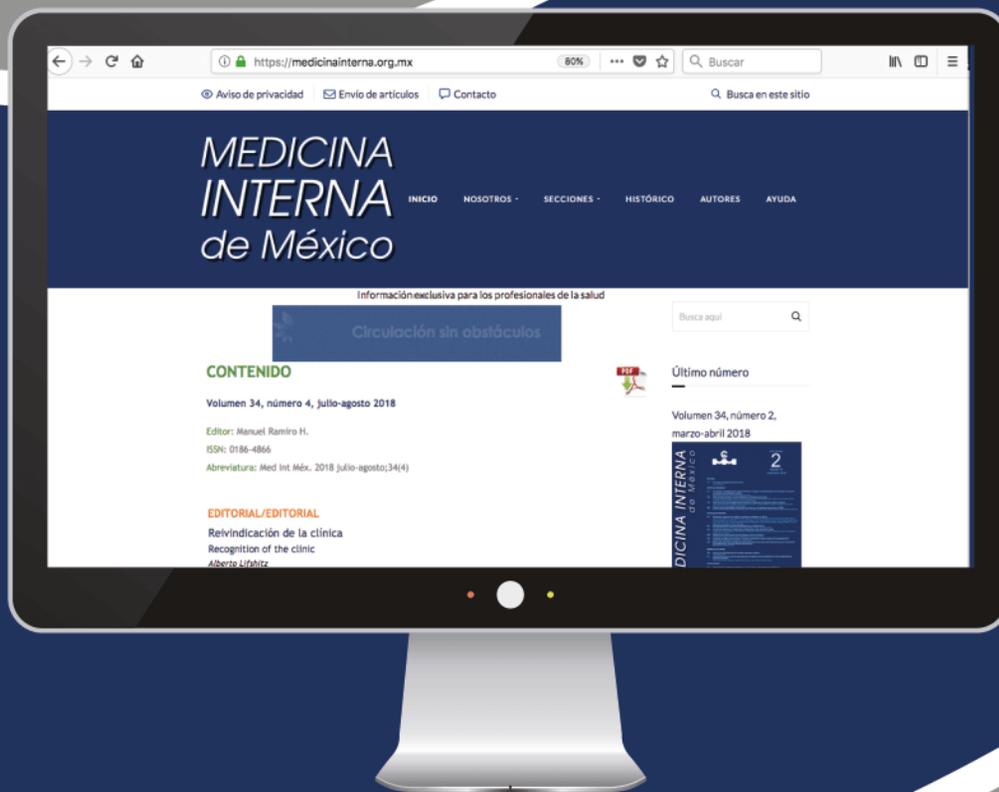
Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.

11. **Transmisión de los derechos de autor.** Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: “El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación”.

Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

Medicina Interna de México se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido. Los artículos y toda correspondencia relacionada con esta publicación pueden dirigirse al e-mail: articulos@nietoeditores.com.mx

▶ Consulte la revista



Accesa a la página de la revista
apuntando al código QR ó ingrese a:

<https://medicinainterna.org.mx>

