

Canagliflozin: integrando la evidencia clínica actual

Canagliflozin: Integrating current clinical evidence

 Morocho Zambrano, Alicia;  Gutiérrez Yépez, María Belén;  Intriago, José Albán;  Rivadeneira Campoverde, Jherson;  Mena Cajas, Ginna;  Alencastro Yugsi, Ronney;  Chiluisa Cobo, Lorena;  Pilataxi, Norma Elizabeth

*Autor de correspondencia: Alicia de los Ángeles Morocho Zambrano, MD. Médico General. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social.

Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". CLEESS- Sede Ecuador. Teléfono: 0993431000; Correo electrónico: aly_531@hotmail.com

Recibido: 28/05/2020

Aceptado: 15/06/2020

Publicado: 07/07/2020

<https://www.zenodo.org/badge/DOI/10.5281/zenodo.4087233.svg>

Resumen

Los inhibidores de SGLT2 (SGLT2i) han marcado un antes y un después en el campo de la endocrinología. En un tiempo corto, los SGLT2i han ganado un puesto privilegiado en los esquemas terapéuticos para la diabetes mellitus (DM). Este comportamiento ha sido propulsado por las alarmantes tendencias epidemiológicas mostradas por esta enfermedad a nivel mundial, que llama por la inclusión de nuevas estrategias terapéuticas. El canagliflozin (CFZ) fue el primer SGLT2i en mostrar utilidad clínica significativa, para luego ser subsecuentemente introducido en la práctica. En efecto, el CFZ ha mostrado ser eficaz de manera consistente en el tratamiento de la DM tipo 2 para el control glicémico, además de efectos adicionales como disminución significativa de la presión arterial sistólica, los triglicéridos séricos y el peso corporal; además de reducción del riesgo cardiovascular y efecto nefroprotector. Ante la avalancha de evidencia sustanciando la eficacia de los SGLT2i, también se ha subrayado la importancia de sus efectos adversos. En este sentido, es interesante señalar su riesgo relativamente bajo de hipoglicemia, y aunque puede ser preocupante el riesgo de infecciones urinarias y cetoacidosis diabética, el perfil de tolerabilidad tiende a ser predominantemente seguro. Por otro lado, el CFZ también se ha evaluado para el tratamiento de la DM tipo 1 en combinación con la insulino terapia, con resultados positivos, y un perfil similar de efectos adversos. El CFZ y los SGLT2i podrían representar una opción invaluable en el tratamiento actual de la DM. Por lo tanto, en esta revisión se integra la evidencia clínica actual sobre este fármaco hasta la fecha.

Palabras clave: Diabetes mellitus, canagliflozin, evidencia clínica, eficacia, efectos adversos.

Abstract

SGLT2 inhibitors (SGLT2i) have profoundly marked the academics and practice in the field of endocrinology. In a short time, these drugs have gained a privileged position in the therapeutic schemes for diabetes mellitus (DM). This behavior has been propelled by the alarming epidemiologic trends shown by this disease worldwide, which urge for the inclusion of new treatment strategies. Canagliflozin (CFZ) was the first SGLT2i to show significant clinical efficacy and then to be subsequently introduced into practice. Indeed, CFZ has proved efficacious consistently in the treatment of type 2 DM for glycemic control, as well as additional effects such as a significant decrease in systolic blood pressure, serum triglycerides, and body weight; along with a reduction in cardiovascular risk, and renoprotective effect. Upon the avalanche of evidence substantiating the efficacy of SGLT2i, the importance of their adverse effects has also been underlined. In this regard, it is interesting that they show a relatively low risk of hypoglycemia, and although the risk of urinary infections and diabetic ketoacidosis may be worrisome, their tolerability profile tends to be relatively safe. On the other hand, CFZ has also been evaluated in the treatment of type 1 DM in combination with insulin therapy, with positive results, and a similar adverse effect profile. CFZ and SGLT2i may represent an invaluable option for the current treatment of DM. Thus, this review integrates clinical evidence on this drug to date.

Keywords: Diabetes mellitus, canagliflozin, clinical evidence, efficacy, adverse effects.

Introducción

Los inhibidores de SGLT2 (SGLT2i) —agrupados bajo el término de “gliflozinas”— han marcado un antes y un después en la academia y práctica en el campo de la endocrinología. En un tiempo corto, los SGLT2i se han ganado un puesto

privilegiado en los esquemas terapéuticos para la diabetes mellitus (DM)¹. Estos fármacos han mostrado eficacia excepcional para el control glicémico, además de numerosos efectos añadidos como reducciones en la presión arterial y

la volemia, y propiedades nefroprotectoras y cardioprotectoras². Aunque se han asociado con varios efectos adversos (EA) preocupantes, como mayor probabilidad de hipotensión y otros eventos relacionados con la hipovolemia, infecciones urinarias (IU) y cetoacidosis diabética (CAD), se considera que muestran un perfil neto de riesgo/beneficioso relativamente seguro³.

El canagliflozin (CFZ) fue el primer SGLT2i en mostrar utilidad clínica significativa, para luego ser subsecuentemente introducido en la práctica clínica. Históricamente, el CFZ proviene de la estructura básica de la florizina, un compuesto químico que mostró una inhibición débil y no selectiva de los SGLT, limitando su utilidad⁴. De esta se derivó la molécula T-1095, que, si bien exhibió mayor selectividad por SGLT2 y un efecto antihiper glucemiante en modelos animales, no superó las pruebas de Fase 2, mostrando poca eficacia clínica, además de potente inhibición de las enzimas CYP⁵. Con base en estas fallencias, posteriormente se diseñó el CFZ, un derivado C-glicosilado de la T-1095 que muestra mayor potencia farmacodinámica y selectividad por SGLT2, un mejor perfil farmacocinético, menos potencial para interacciones farmacológicas y alta eficacia para el control glicémico, tanto en los modelos animales como en humanos⁶.

Estos avances representan un progreso importante en el tratamiento de la DM, un aspecto de la práctica médica de alta relevancia, no sólo debido a la muy elevada frecuencia de la DM, la cual oscila alrededor del 9%, pero se ha proyectado a exceder el 17% para el año 2060⁷. La DM es además una causa prominente de discapacidad, y es responsable de gastos financieros médicos directos e indirectos virtualmente incalculables⁸⁻¹⁴. Además, en años recientes, el tratamiento de la DM se ha tornado notoriamente más complicado para algunos sistemas de salud pública, que se encuentran desbordados en este aspecto¹⁵. El CFZ y los SGLT2i, en general, podrían representar una opción invaluable en este escenario. Por lo tanto, en esta revisión se integra la evidencia clínica actual sobre este fármaco hasta la fecha.

Canagliflozin en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

El CFZ goza de un gran volumen de investigaciones documentando su utilidad en el tratamiento de la DM. La tetrada de estudios CANTATA (*CFZ Treatment and Trial Analysis*) incluye algunos de los reportes más emblemáticos sobre este fármaco. En el estudio CANTATA-M, la administración de 100 mg y 300 mg diarios de CFZ en monoterapia para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se asoció con decrementos significativos de la HbA1C, la glicemia en ayuno (GA), el peso corporal (PC), los triglicéridos séricos (TAG) y la presión arterial sistólica (PAS); en comparación con el placebo y el tratamiento con sitagliptina¹⁶. Asimismo, el CFZ también ha mostrado utilidad en combinación con otros fármacos, el estudio CANTATA-SU incluyó pacientes que no habían alcanzado control metabólico en tratamiento con metformina, que recibieron glimepiride o CFZ en dosis de 100 o 300 mg diarios. Al evaluar el efecto sobre la HbA1C, glimepiride y CFZ 100 mg mostraron un impacto similar; mientras que el efecto de CFZ 300 mg fue significativamente mayor¹⁷. En el

estudio CANTATA-D se obtuvieron resultados similares al implementar el CFZ en combinación con inhibidores de la DPP-4¹⁸. En los estudios CANTATA-D2 y CANTATA-MSU, el CFZ ofreció mejores resultados metabólicos para los pacientes con DM2 no controlada con metformina y una sulfonilurea, en comparación con la sitagliptina^{12,13}. Por ello, este fármaco también se ha considerado como tratamiento de tercera línea para esta enfermedad.

En efecto, el CFZ ha mostrado eficacia clínica de manera consistente. En un meta-análisis que incluyó 7 ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA), la monoterapia con CFZ se asoció con reducciones significativas de la HbA1C, la GA, la glicemia post-prandial, la PAS, los TAG y el PC. Aunque la magnitud de estos efectos es mayor para las dosis de 100 mg en comparación con los 300 mg a las 26 semanas de tratamiento, esta diferencia parece no ser significativa a las 52 semanas²¹. Otro meta-análisis de Yang y cols.²² describe resultados similares, tanto en monoterapia como en administración de segunda y tercera línea.

Ante la avalancha de evidencia sustentando la eficacia de los SGLT2i, también se ha subrayado el peso de sus EA. En una revisión sistemática y meta-análisis de Yang y cols.²², el CFZ mostró un riesgo de hipoglicemia similar al de la sitagliptina y menor al del glimepiride, pero la probabilidad de IU fue especialmente alta, con un riesgo relativo de 4,95. Asimismo, la incidencia de diuresis osmótica se ha estimado en 5,09% para CFZ a 100 mg y 300 mg, y de hipovolemia en 0,87% y 1,63%, respectivamente²¹. Los SGLT2i también se han relacionado con un riesgo 1,68 veces superior de lesión renal aguda, y este problema podría ser mayor para el CFZ en comparación con otros miembros de esta clase farmacológica²³. Por otro lado, el CFZ ha mostrado un riesgo elevado de fracturas óseas de aproximadamente 4%. Notoriamente, la causa de las fracturas asociadas a CFZ es desconocida, y no parece depender de reducción en la densidad mineral ósea²⁴. De manera similar, la incidencia de amputaciones en los miembros inferiores se ha estimado en 5-7 casos por cada 1000 pacientes tratados con CFZ²⁵. También se ha reportado un riesgo bajo de CAD, especialmente en relación con infecciones concomitantes, dietas bajas en carbohidratos o reducción de la ingesta calórica, consumo de alcohol y reducción de las dosis de insulina o sulfonilureas²⁶.

El impacto de los SGLT2i sobre el riesgo cardiovascular (RCV) ha sido otro punto importante de discusión. En el estudio CANVAS, el tratamiento con CFZ en pacientes con DM2 y alto RCV se ha asociado con menor mortalidad cardiovascular y menor incidencia de infarto del miocardio no fatal e ictus no fatal²⁷. En esta población, el uso de CFZ también se ha asociado con menor incidencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC); y este efecto podría ser especialmente marcado en los individuos con IC preestablecida²⁸. Sin embargo, aún se precisa de mayor investigación para clarificar las dosis requeridas para estos beneficios añadidos y la presencia de EA particulares en estos sujetos²⁹.

El CFZ también ha exhibido buenos resultados en el tratamiento de la DM2 en situaciones especiales. En un estudio

de supervisión post-mercadeo de un año de duración en Japón, el tratamiento con CFZ se asoció con una reducción de 0,77% en la HbA1C, con una incidencia total de 9,09% para EA y de 1,02% para EA severos, incluyendo IU, CAD e infartos cerebrales; aunque estas frecuencias son similares a las encontradas en la población general³⁰. Se ha señalado que el riesgo de deshidratación podría ser más preocupante en los adultos mayores, debido a la atenuación de factores compensadores, como la falta de hipernatremia en conjunto con la contracción de la volemia³¹. En la población geriátrica también se ha reportado reducciones importantes de la PAS y el PC, con una tolerabilidad aceptable³². Además, la incidencia de interacciones farmacológicas es baja para el CFZ, lo cual es importante en la población adulta mayor, que suele estar bajo esquemas de polifarmacia³³.

La enfermedad renal crónica (ERC) es otro punto de interés importante en el uso de CFZ en la DM2. En estos pacientes, el tratamiento con dosis de CFZ de 100 mg y 300 mg durante 52 semanas se ha asociado con reducciones de 0,19% y 0,33% en la HbA1C, respectivamente, así como disminuciones importantes en la GA, el PC y la PAS. La incidencia de EA oscila alrededor del 80%, fundamentalmente IU y eventos relacionados con hipovolemia. Además, las dosis de CFZ de 100 mg y 300 mg se vincularon con incrementos de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 2,1 y 4,0 ml/min/1,73 m², y reducciones medianas de la relación albúmina urinaria: creatinina de 16,4% y 28,0%, respectivamente³⁴. Es importante denotar que el inicio del CFZ se asocia con una disminución inmediata de TFGe, con una tendencia al incremento en el tiempo³⁵. Asimismo, el riesgo de EA podría ser significativamente mayor con las dosis de 300 mg³⁶. Adicionalmente, el CFZ podría conferir protección cardiovascular añadida en esta población clínica, aunque se requiere mayor evidencia a futuro en este sentido³⁷.

Canagliflozin en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1

El CFZ también se ha evaluado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en combinación con la insulino-terapia, con resultados positivos. En este contexto, el CFZ se ha asociado con reducciones significativas en la HbA1C de 0,25-0,4%, en el PC de 2,1-4,2 kg, y en la PAS de aproximadamente 8 mmHg³⁸. Esto es especialmente relevante en comparación con los beneficios de otros tratamientos farmacológicos adjuntos a la insulina en la DM1. En este sentido, en el estudio REMOVAL, donde se analizó el tratamiento conjunto con metformina, la reducción de la HbA1C y el PC no fue consistente en el tiempo y la disminución en el grosor de la íntima-media carotídea —un indicador de RCV— no fue significativa³⁹. En el estudio ADJUNCT ONE, el tratamiento conjunto con liraglutide se asoció con una reducción de la HbA1C de sólo 0,15-0,2%, con riesgo importante de hipoglicemia e hiperglicemia con cetosis⁴⁰. El tratamiento con sitagliptina tampoco ha mostrado grandes beneficios en varios ECCA en este contexto⁴¹.

En relación a los EA, en una revisión sistemática y meta-análisis de Chen y cols.⁴² que incluyó 4 ECCA con 581 pacientes, la incidencia de hipoglicemia e IU para el tratamiento

con CFZ fue similar a la del placebo, pero se registraron 16 casos de CAD, predominantemente euglicémica. En efecto, se ha reportado que la variabilidad de la glicemia puede ser marcadamente disminuida por el tratamiento con CFZ⁴³. En la población con DM1, los casos de CAD parecen ser más frecuentes con dosis de 300 mg, y estar estrechamente asociados con la reducción en las dosis de insulina o su interrupción⁴⁴. A pesar de este perfil relacionado con la CAD, el bajo riesgo de hipoglicemia marca al CFZ como un candidato atractivo para el tratamiento de la DM1 en poblaciones selectas con bajo riesgo para CAD, monitoreo glicémico óptimo, buen autocuidado y educación relacionada con la DM⁴⁵.

Conclusiones

A pesar del corto tiempo desde su introducción, el canagliflozin dispone de abundante evidencia documentando su eficacia, tanto en DM2 como en DM1; aunque no debe soslayarse el impacto de sus EA, especialmente a futuro, a medida que se acumula información de seguridad y tolerabilidad post-mercadeo a largo plazo. En la otra cara de la moneda, este monitoreo prolongado podría revelar beneficios adicionales en términos de RCV, en la ERC y otras situaciones clínicas.

Por otro lado, el CFZ parece ofrecer ventajas particulares, el uso de este fármaco se ha asociado con mayor adherencia terapéutica en comparación con otros tratamientos (46). Otra ventaja añadida del CFZ es que parece ser más costo-efectivo que otros SGLT2i. En un reporte chino, el tratamiento de la DM2 con CFZ 100 mg se asoció con mayor reducción de la discapacidad y menores gastos financieros en comparación con el tratamiento con dapagliflozin 10 mg⁴⁷. En resumen, este panorama justifica y fomenta el uso del CFZ en la actualidad.

Referencias

1. Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* febrero de 2017;24(1):73-9.
2. Paterno E, Goldfine AB, Schneeweiss S, Everett BM, Glynn RJ, Liu J, et al. Cardiovascular outcomes associated with canagliflozin versus other non-glioflozin antidiabetic drugs: population based cohort study. *BMJ.* 6 de febrero de 2018;360:k119.
3. Faillie J-L. Pharmacological aspects of the safety of glioflozins. *Pharmacol Res.* abril de 2017;118:71-81.
4. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab.* enero de 2012;14(1):5-14.
5. Isaji M. SGLT2 inhibitors: molecular design and potential differences in effect. *Kidney Int.* marzo de 2011;79:S14-9.
6. Rosenthal N, Meininger G, Ways K, Polidori D, Desai M, Qiu R, et al. Canagliflozin: a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci.* noviembre de 2015;1358(1):28-43.
7. Lin J, Thompson TJ, Cheng YJ, Zhuo X, Zhang P, Gregg E, et al.

- Projection of the future diabetes burden in the United States through 2060. *Popul Health Metr.* diciembre de 2018;16(1):9.
8. Pérez Miranda PJ, Torres Palacios LP, Chasiliquin Cueva JL, Hernández Avilés GA, Bustillos Maldonado EI, Espinosa Moya JI, et al. Rol de la metformina en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional: situación actual. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter.* 2019;38(2):234-9.
 9. Maestre C, Tiso D’Orazio G, Contreras F. Relación entre hemoglobina glicosilada y descompensación en pacientes diabéticos tipo 2. *Diabetes Int.* 2011;3(1):17-25.
 10. Velásquez Z. E, Valencia B, Contreras F. Educación Diabetológica. *Diabetes Int.* 2011;3(1):4-7.
 11. Ortíz R, Garcés Ortega JP, Narváez Pilco VF, Rodríguez Torres DA, Maldonado Piña JE, Olivar LC, et al. Efectos pleiotrópicos de los inhibidores del SGLT-2 en la salud cardiometabólica de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Síndr Cardiometabólico.* 2018;8(1):27-42.
 12. Espinoza Diaz C, Basantes Herrera S, Toala Guerrero J, Barrera Quilligana P, Chiluisa Vaca P, Sánchez Centeno P, et al. Explorando nuevas opciones farmacológicas en el tratamiento de la diabetes mellitus. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter.* 2019;38(6):754-7.
 13. Carpio Duran AL, Duran Medina MF, Andrade Valdivieso MR, Espinoza Dunn MA, Rodas Torres WP, Abad Barrera LN, et al. Terapia incretinomimética: evidencia clínica de la eficacia de los agonistas del GLP-1R y sus efectos cardio-protectores. *Latinoam Hipertens.* 2018;13(4):400-15.
 14. Dávila LA, Escobar Contreras MC, Durán Agüero S, Céspedes Nava V, Guerrero-Wyss M, De Assis Costa J, et al. Glycemic Index Trends and Clinical Implications: Where Are We Going? *Latinoam Hipertens.* 2018;13(6):621-9.
 15. Tandon N, Anjana RM, Mohan V, Kaur T, Afshin A, Ong K, et al. The increasing burden of diabetes and variations among the states of India: the Global Burden of Disease Study 1990–2016. *Lancet Glob Health.* diciembre de 2018;6(12):e1352-62.
 16. Stenlöv K, Cefalu WT, Kim K-A, Jodar E, Alba M, Edwards R, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: findings from the 52-week CANTATA-M study. *Curr Med Res Opin.* febrero de 2014;30(2):163-75.
 17. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon K-H, Arias P, Niskanen L, Xie J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet.* septiembre de 2013;382(9896):941-50.
 18. Janssen Research & Development, LLC. The CANTATA-D Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Comparator Trial) [Internet]. 2013 [citado 19 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01106677>
 19. Scherthaner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, et al. Canagliflozin Compared with Sitagliptin for Patients with Type 2 Diabetes Who Do Not Have Adequate Glycemic Control with Metformin Plus Sulfonylurea: A 52-week randomized trial. *Diabetes Care.* septiembre de 2013;36(9):2508-15.
 20. Wilding JPH, Charpentier G, Hollander P, González-Gálvez G, Mathieu C, Vercruyse F, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *Int J Clin Pract.* diciembre de 2013;67(12):1267-82.
 21. Xiong W, Xiao MY, Zhang M, Chang F. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* noviembre de 2016;95(48):e5473.
 22. Yang X-P, Lai D, Zhong X-Y, Shen H-P, Huang Y-L. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* octubre de 2014;70(10):1149-58.
 23. Perlman A, Heyman SN, Matok I, Stokar J, Muszkat M, Szalat A. Acute renal failure with sodium-glucose-cotransporter-2 inhibitors: Analysis of the FDA adverse event report system database. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD.* diciembre de 2017;27(12):1108-13.
 24. Bode B, Stenlöv K, Harris S, Sullivan D, Fung A, Usiskin K, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55-80 years with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* marzo de 2015;17(3):294-303.
 25. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Interim Clinical Trial Results Find Increased Risk of Leg and Foot Amputations, Mostly Affecting the Toes, with the Diabetes Medicine Canagliflozin (Invokana, Invokamet); FDA to Investigate [Internet]. 2017 [citado 20 de octubre de 2019]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500965.htm>
 26. Zurek AM, Yendapally R, Urteaga EM. A Review of the Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: A Focus on Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes Spectr Publ Am Diabetes Assoc.* mayo de 2017;30(2):137-42.
 27. Shah SR, Najim NI, Abbasi Z, Fatima M, Jangda AA, Shahnawaz W, et al. Canagliflozin and Cardiovascular disease- results of the CANVAS trial. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2018;8(5):267-8.
 28. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, Solomon SD, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Results from the CANVAS Program. *Circulation.* 31 de julio de 2018;138(5):458-68.
 29. Skelley JW, Carter BS, Roberts MZ. Clinical potential of canagliflozin in cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag.* 2018;14:419-28.
 30. Goda M, Yamakura T, Sasaki K, Tajima T, Ueno M. Safety and efficacy of canagliflozin in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year post-marketing surveillance in Japan. *Curr Med Res Opin.* febrero de 2018;34(2):319-27.
 31. Haas B, Eckstein N, Pfeifer V, Mayer P, Hass MDS. Efficacy, safety and regulatory status of SGLT2 inhibitors: focus on canagliflozin. *Nutr Diabetes.* noviembre de 2014;4(11):e143-e143.
 32. Elmore LK, Baggett S, Kyle JA, Skelley JW. A Review of the Efficacy and Safety of Canagliflozin in Elderly Patients with Type 2 Diabetes. *Consult Pharm.* 1 de mayo de 2014;29(5):335-46.
 33. Bajwa SS, Consalvo J, Sehgal V, Sehgal R. Management of diabetes in the elderly with canagliflozin: A newer hypoglycemic drug on the horizon. *J Pharmacol Pharmacother.* 2014;5(4):227-31.
 34. Yale J-F, Bakris G, Cariou B, Nieto J, David-Neto E, Yue D, et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab.* octubre de 2014;16(10):1016-27.
 35. Yamout H, Perkovic V, Davies M, Woo V, de Zeeuw D, Mayer C, et al. Efficacy and Safety of Canagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes and Stage 3 Nephropathy. *Am J Nephrol.* 2014;40(1):64-74.
 36. Yale J-F, Bakris G, Cariou B, Yue D, David-Neto E, Xi L, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab.* mayo de 2013;15(5):463-73.

37. Kelly MS, Lewis J, Huntsberry AM, Dea L, Portillo I. Efficacy and renal outcomes of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Postgrad Med.* 2 de enero de 2019;131(1):31-42.
38. Roberts TM, Johnson JF, Vaughan AG. Canagliflozin in Type 1 Diabetes: A Case Series of Patient Outcomes in a Diabetes Clinic. *Diabetes Spectr.* febrero de 2019;32(1):47-51.
39. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, Brouwers MCGJ, Greenlaw N, Tillin T, et al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* agosto de 2017;5(8):597-609.
40. Mathieu C, Zinman B, Hemmingsson JU, Woo V, Colman P, Christiansen E, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Insulin Treatment in Type 1 Diabetes: The ADJUNCT ONE Treat-To-Target Randomized Trial. *Diabetes Care.* octubre de 2016;39(10):1702-10.
41. McCrimmon RJ, Henry RR. SGLT inhibitor adjunct therapy in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2018;61(10):2126-33.
42. Chen J, Fan F, Wang JY, Long Y, Gao CL, Stanton RC, et al. The efficacy and safety of SGLT2 inhibitors for adjunctive treatment of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* abril de 2017;7(1):44128.
43. Rodbard HW, Peters AL, Slee A, Cao A, Traina SB, Alba M. The Effect of Canagliflozin, a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, on Glycemic End Points Assessed by Continuous Glucose Monitoring and Patient-Reported Outcomes Among People with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* febrero de 2017;40(2):171-80.
44. Argento NB, Nakamura K. Glycemic Effects of SGLT-2 Inhibitor Canagliflozin in Type 1 Diabetes Patients using the Dexcom G4 Platinum CGM. *Endocr Pract.* marzo de 2016;22(3):315-22.
45. Henry RR, Thakkar P, Tong C, Polidori D, Alba M. Efficacy and Safety of Canagliflozin, a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, as Add-on to Insulin in Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* diciembre de 2015;38(12):2258-65.
46. Prasanna Kumar KM, Ghosh S, Canovatchel W, Garodia N, Rajashekar S. A review of clinical efficacy and safety of canagliflozin 300 mg in the management of patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab.* febrero de 2017;21(1):196-209.
47. Hou X, Wan X, Wu B. Cost-Effectiveness of Canagliflozin Versus Dapagliflozin Added to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes in China. *Front Pharmacol.* 8 de mayo de 2019;10:480.



www.revhipertension.com
www.revdiabetes.com
www.revsindrome.com
www.revistaavft.com

Indices y Bases de Datos:

OPEN JOURNAL SYSTEMS

REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

SCOPUS de Excerpta Medica

GOOGLE SCHOLAR

SciELO

BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud)

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Universidad Nacional Autónoma de México)

LIVECS (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud)

LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)

REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER - UCV

EBSCO Publishing

PROQUEST

Características clínico-bioquímicas de pacientes diabéticos tipo 2 del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social de Pastaza, Ecuador

Clinical-biochemical characteristics of type 2 diabetic patients from the Ecuadorian Social Security Institute of Pastaza, Ecuador

Alex Patricio Morales Carrasco, MD^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0002-7991-0685>, Diana Rodríguez Conza, MD¹ <https://orcid.org/0000-0001-5068-8294>, Cristóbal Espinoza Díaz, MD¹ <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, John Vallejo Salazar, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-7752-5644>, Allison Gaibor Ortiz, MD¹ <https://orcid.org/0000-0001-6464-5295>, Germán Bravo Bohórquez, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-4945-3882>, Fernando Miranda Buenaño, MD¹ <https://orcid.org/0000-0001-9180-5645>, Luis Tapia Monar, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-9630-8338>, Lissette Rodríguez Toapanta, MD¹ <https://orcid.org/0000-0001-6253-3548>, Mayra Llerena Jinez, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-0982-1433>, Duban Castañeda Morales, MD¹ <https://orcid.org/0000-0001-8175-8718>, Valeria Rodríguez Vela, MD¹ <https://orcid.org/0000-0001-7341-152X>

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Proyecto de investigación: "Abordaje interdisciplinario en el diagnóstico, monitorización y tratamiento de la diabetes en América Latina y el Caribe".

²Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. Ambato. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Alex Patricio Morales Carrasco, MD. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". CLEESS- Sede Ecuador. Teléfono: 593 984172302 Correo electrónico: tony2803@hotmail.es

Recibido: 28/05/2020

Aceptado: 15/06/2020

Publicado: 07/07/2020

Resumen

Objetivo: Evaluar las características clínicas y bioquímicas en pacientes diabéticos tipo 2 del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social de Pastaza, Ecuador.

Materiales y métodos: Se trató de un estudio descriptivo y transversal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) evaluados en centros de salud de primer nivel adscritos al Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, en los cantones de Mera, Santa Clara y Pastaza de la provincia de Pastaza, durante el periodo agosto 2018 a agosto 2019, se evaluaron datos como: sexo, edad, etnia, estatus socioeconómico, hábitos psicobiológicos, años con DM2, glucemia en ayuno, clasificación de índice de masa corporal, presencia de hipertensión arterial, dislipidemias y complicaciones crónicas de la DM2.

Resultados: De los 81 pacientes evaluados, el 75,3% fueron del sexo femenino, con predominio de sujetos de 70 años o más (50,6%), del grupo étnico mestizo (44,4%), del estrato socioeconómico nivel V (91,4%), el 4,9% tenía hábito alcohólico, 2,5% hábito tabáquico y 55,6% sedentarismo. La mayoría (72,8%) tenía <10 años de evolución con DM2, 30,9% tuvo valores de glucemia basal ≥ 180 mg/dL, 37,1% presentaba obesidad, 40,7% presentaba hipertensión arterial, 44,4% tenía triglicéridos elevados, 35,8% mostraba LDL-C elevadas y 70,4% tenía HDL-C bajas. Las complicaciones crónicas más frecuentes fueron la neuropatía diabética (28,4%) y el pie diabético (19,8%).

Conclusión: Los pacientes con DM2 que acudieron a los centros de salud de atención primaria de la provincia de Pastaza muestran una alta frecuencia de comorbilidades y complicaciones crónicas.

Palabras clave: diabetes, complicaciones, epidemiología, rural, pobreza.

Abstract

Objective: To evaluate the clinical and biochemical characteristics in type 2 diabetic patients of the Ecuadorian Social Security Institute of Pastaza, Ecuador.

Materials and methods: This was a descriptive and cross-sectional study in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) evaluated in primary health care centers of the Ecuadorian Institute of Social Security, from Mera, Santa Clara and Pastaza cantons in the province of Pastaza during the period August 2018 to August 2019, data such as: sex, age, ethnicity, socioeconomic status, psychobiological habits, years with T2DM, fasting blood glucose, body mass index classification, presence of high blood pressure, dyslipidemias, and chronic complications were evaluated.

Results: Out of the 81 patients evaluated, 75.3% were female, with a predominance of subjects aged 70 years or older (50.6%), from the mixed ethnic group (44.4%), from the socioeconomic level V level (91.4%), 4.9% had an alcoholic habit, 2.5% a tobacco habit and 55.6% a sedentary lifestyle. The majority (72.8%) had <10 years of evolution with T2DM, 30.9% had basal blood glucose values ≥ 180 mg/dL, 37.1% had obesity, 40.7% had high blood pressure, 44.4% had high triglycerides, 35.8% had high LDL-C, and 70.4% had low HDL-C. The most frequent chronic complications were diabetic neuropathy (28.4%) and diabetic foot (19.8%).

Conclusion: T2DM patients who attended the primary health care centers of the Pastaza province, show a high frequency of comorbidities and chronic complications.

Keywords: diabetes, complications, epidemiology, rural, poverty.

Introducción

La diabetes mellitus es una enfermedad endocrino-metabólica que afecta a más 460 millones de personas a nivel mundial, aproximadamente 1 de 11 sujetos adultos la padece, de los cuales el 79% vive en países con ingresos bajos o medios¹. En Latinoamérica la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha mostrado un crecimiento epidemiológico en los últimos años² y en el caso de Ecuador la tendencia es similar, especialmente en los adultos mayores³. Esto hace necesario conocer las características epidemiológicas y clínicas que exhiben estos pacientes para establecer estrategias preventivas que disminuyan el crecimiento de esta patología en nuestra región⁴⁻¹⁰.

En este sentido, identificar los factores asociados, comorbilidades y complicaciones es un paso fundamental para optimizar el abordaje y manejo, atenuando la progresión de la historia natural de la enfermedad y mejorando la calidad de vida de los afectados¹¹. Asimismo, informar a las autoridades de salud el comportamiento epidemiológico de la DM2 en cada una de las regiones de nuestro país, es otro paso esencial para establecer políticas enfocadas en la prevención y diagnóstico oportuno, mientras que en el paciente ya con la enfermedad, campañas de concientización y adherencia al tratamiento.

Es importante destacar que la mayoría de reportes en Ecuador describen los aspectos epidemiológicos en centros asistenciales urbanos, pero acerca de las zonas rurales existe menor información disponible, con mayor subregistro y menor impacto socio-sanitario en estas comunidades. Por lo cual, el objetivo de este estudio fue evaluar las características clínicas y bioquímicas en pacientes diabéticos tipo 2 del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social de Pastaza, Ecuador.

Materiales y métodos

Diseño de estudio y selección de la muestra

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal en pacientes adultos con DM2 evaluados en centros de salud de primer nivel adscritos al Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, en los cantones de Mera, Santa Clara y Pastaza de la provincia de Pastaza, durante el periodo agosto 2018 a agosto 2019.

Los pacientes fueron incluidos mediante un muestreo no probabilístico, intencional y fueron excluidos aquellos con diabetes mellitus tipo 1, pacientes embarazadas y pacientes que no aceptaran participar en el estudio. Se obtuvo una muestra final de 81 pacientes. El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional del Instituto de Seguridad Social de Pastaza, bajo el número de codificación: ISSP-201810.

A todos los participantes se les realizó una historia clínica completa que incluía los siguientes datos: sexo, edad, etnia, estatus socioeconómico según Méndez-Castellano¹², hábito alcohólico, tabáquico, sedentarismo, años con DM2, glucemia en ayuno, clasificación de índice de masa corporal

(IMC), presencia de hipertensión arterial, dislipidemias (hipertrigliceridemia, LDL-C elevadas y HDL-C bajas) y complicaciones crónicas de la DM2 (retinopatía, enfermedad renal, neuropatía, pie diabético, cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular).

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados en el programa SPSS versión 20, las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas. Por su parte, las variables cuantitativas fueron expresadas en media \pm desviación estándar. Se utilizó la prueba chi cuadrado para evaluar asociación entre las variables categóricas, considerándose resultados estadísticamente significativos cuando $p < 0,05$.

Resultados

De los 81 pacientes evaluados el 75,3% (n=61) fueron del sexo femenino, con predominio de sujetos de 70 años o más (50,6%; n=41), del grupo étnico mestizo (44,4%; n=36), del estrato socioeconómico nivel V (91,4%; n=74). El 4,9% (n=4) tenía hábito alcohólico, 2,5% (n=2) hábito tabáquico y 55,6% (n=45) sedentarismo, las características generales según sexo se muestran en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Características generales de la muestra estudiada

	Masculino		Femenino		Total	
	n	%	n	%	n	%
Grupos Etarios (años)						
<60	1	5,0	18	29,5	19	23,5
60-69	5	25,0	16	26,2	21	25,9
S70	14	70,0	27	44,3	41	50,6
Grupo étnico						
Kichwa Amazonia	3	15,0	17	27,9	20	24,7
Achuar	1	5,0	2	3,3	3	3,7
Shuar	6	30,0	16	26,2	22	27,2
Mestizo	10	50,0	26	42,6	36	44,4
Estatus Socioeconómico						
Estrato IV	3	15,0	4	6,6	7	8,6
Estrato V	17	85,0	57	93,4	74	91,4
Hábito Alcohólico						
No	17	85,0	60	98,4	77	95,1
Si	3	15,0	1	1,6	4	4,9
Hábito Tabáquico						
No	18	90,0	61	100	79	97,5
Si	2	10,0	0	0	2	2,5
Sedentarismo						
No	10	50,0	26	42,6	36	44,4
Si	10	50,0	35	57,4	45	55,6
Total	20	24,7	61	75,3	81	100

Clínicamente la mayoría (72,8%; n=59) tenía <10 años de evolución con DM2, el 30,9% (n=25) tuvo valores de glucemia basal ≥ 180 mg/dL, un 37,1% (n=30) presentaba obesidad, un 40,7% (n=33) presentaba hipertensión arterial, un 44,4% (n=36) tenía triglicéridos elevados, un 35,8% (n=29) mostraba LDL-C elevadas y un 70,4% (n=57) tenía HDL-C bajas (Tabla 2).

	Masculino		Femenino		Total	
	n	%	n	%	n	%
Años con DM2						
<10	16	80,0	43	70,5	59	72,8
S10	4	20,0	18	29,5	22	27,2
Glucemia en ayuno						
<180 mg/dL	17	85,0	39	63,9	56	69,1
S180 mg/dL	3	15,0	22	36,1	25	30,9
Clasificación IMC						
Normopeso	6	30,0	12	19,7	18	22,2
Sobrepeso	10	50,0	23	37,7	33	40,7
Obeso	4	20,0	26	42,6	30	37,1
Hipertensión arterial						
No	12	60,0	36	59,0	48	59,3
Si	8	40,0	25	41,0	33	40,7
Triglicéridos elevados						
No	12	60,0	33	54,1	45	55,6
Si	8	40,0	28	45,9	36	44,4
LDL-C						
<120 mg/dL	11	55,0	41	67,2	52	64,2
S120 mg/dL	9	45,0	20	32,8	29	35,8
HDL-C						
Normales	4	20,0	20	32,8	24	29,6
Bajas	16	80,0	41	67,2	57	70,4
Total	20	24,7	61	75,3	81	100

DM2: Diabetes mellitus tipo 2; IMC: Índice de Masa Corporal

Entre las complicaciones crónicas, la neuropatía diabética fue la más frecuente con 28,4% (n=23), seguida del pie diabético con 19,8% (n=15), enfermedad renal diabética (8,6%; n=7), retinopatía diabética (7,4%; n=6), enfermedad cerebrovascular (2,5%; n=2) y cardiopatía isquémica (1,2%; n=1) (Tabla 3).

Tabla 3. Complicaciones crónicas de la muestra estudiada

	Masculino		Femenino		Total	
	n	%	n	%	n	%
Retinopatía diabética						
No	19	95,0	56	91,8	75	92,6
Si	1	5,0	5	8,2	6	7,4
Enfermedad renal diabética						
No	18	90,0	56	91,8	74	91,4
Si	2	10,0	5	8,2	7	8,6
Neuropatía diabética						
No	17	85,0	41	67,2	58	71,6
Si	3	15,0	20	32,8	23	28,4
Pie diabético						
No	18	90,0	47	77,0	65	80,2
Si	2	10,0	14	23,0	15	19,8
Cardiopatía isquémica						
No	20	100,0	60	98,4	80	98,8
Si	0	0,0	1	1,6	1	1,2
Enfermedad cerebrovascular						
No	18	90,0	61	100	79	97,5
Si	2	10,0	0	0	2	2,5
Total	20	24,7	61	75,3	81	100

DM2: Diabetes mellitus tipo 2; IMC: Índice de Masa Corporal

Discusión

Esta investigación muestra el perfil clínico y bioquímico de los pacientes diabéticos tipo 2 evaluados en los centros asistenciales primarios del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social en los cantones de Mera, Santa Clara y Pastaza. Una región rural que incluye numerosos grupos étnicos autóctonos y con escasos recursos económicos que influyen en el control de las enfermedades crónicas no transmisibles.

La mayor frecuencia de pacientes mujeres y de edad superior a los 70 años también ha sido evidenciado por Palacio et al.¹³, quienes en un análisis en pacientes del club de diabetes del Hospital de Paute, observaron que el sexo femenino y los mayores de 70 años fueron los más afectados. Por su parte, Bustillos evidenció en pacientes con DM2 que asistieron a una clínica del primer nivel de atención del Instituto Hondureño de Seguridad Social que el sexo más frecuente fue el femenino (55,7%) y el grupo etario más común el de los 60-69 años (31,3%)¹⁴. Este comportamiento puede deberse a la tendencia social de que las mujeres son las que suelen buscar mayor atención médica y el proceso de deterioro progresivo de la función de la célula beta pancreática asociado al envejecimiento es el mecanismo que justifica la mayor frecuencia en estos grupos etarios.

Aunque algunos reportes previos en el Ecuador han mostrado una alta frecuencia de DM2 en poblaciones rurales¹⁵, este estudio muestra la distribución de diabéticos tipo 2 en algunas etnias como Kichwa Amazonia, Shuar y Achuar; siendo esta última la que muestra una menor prevalencia probablemente asociada a los hábitos psicobiológicos y costumbres más saludables de este grupo étnico, aspecto que debe ser evaluado en futuras investigaciones. Asimismo, es importante considerar que los pacientes evaluados pertenecían a los estratos socioeconómicos más bajos, con más de 90% de pobreza extrema, lo cual influye en la disponibilidad de recursos y hábitos dietéticos para el control adecuado de esta patología. En cuanto a los hábitos psicobiológicos analizados destaca la alta frecuencia de sedentarismo, similar a la exhibida por Palacio et al. en sujetos diabéticos de Paute¹⁵, y superior a la mostrada por Shariful et al.¹⁶, en sujetos diabéticos tipo 2 evaluados en un hospital urbano de Bangladesh, en los cuales 28,9% no lograron las metas semanales de actividad física.

En relación a las características clínicas, la mayoría tenía menos de 10 años de evolución de la DM2, pero una alta frecuencia de hiperglucemia en ayuno, trastornos ponderales hipertensión y dislipidemias. Un comportamiento similar al mostrado por Miyar et al.¹⁷, quienes en un análisis de atención primaria en pacientes diabéticos tipo 2 brasileños, mostraron un promedio similar de años de evolución de la DM2 (9 años) y también altos porcentajes de comorbilidades. Por su parte, en el reporte en diabéticos de Bangladesh, la mayoría de pacientes tenía menos de 5 años de evolución de la enfermedad y de igual manera altos porcentajes de comorbilidades¹⁶. Esto demuestra el efecto sumatorio de alteraciones cardiometabólicas que suelen tener los pacientes con DM2 y la necesidad de un enfoque integral que abarque los diversos trastornos que suelen coexistir.

Finalmente, es importante considerar la frecuencia de complicaciones crónicas observadas, especialmente de neuropatía diabética y pie diabético; las cuales deben ser exploradas de manera rutinaria en las evaluaciones sistémicas de estos pacientes. Estos hallazgos coinciden parcialmente con los reportados por Valdés et al.¹⁸, quienes en una población cubana de diabéticos tipo 2 con diagnóstico reciente, observaron que la polineuropatía y la enfermedad arterial periférica fueron las complicaciones crónicas más comunes. Es importante destacar la alta frecuencia de comorbilidades y complicaciones crónicas que muestran los pacientes analizados, exhibiendo el probable impacto que genera el medio rural sobre el control y seguimiento de la DM2 en nuestra región, contrario a lo evidenciado por Roldán et al., en la población española, donde los sujetos del medio rural tenían un mejor seguimiento en comparación con aquellos del medio urbano¹⁹.

Entre las limitaciones de este estudio se encuentra la falta de valoración de algunas variables que podrían ser claves en la evaluación de estos sujetos: estatus educativo, hemoglobina glicada y tipo de tratamiento utilizado, las cuales deben ser abordadas en futuras investigaciones. Asimismo, el número

de pacientes evaluados no permite generalizar los resultados a toda la población de esta región.

Conclusión

Los pacientes con DM2 que acudieron a los centros de salud de atención primaria de la provincia de Pastaza muestran una alta frecuencia de comorbilidades como hipertensión arterial, dislipidemias y trastornos ponderales, así como complicaciones crónicas (neuropatía y pie diabético) que hace necesario establecer estrategias de prevención, diagnóstico oportuno y adherencia al tratamiento que permitan disminuir o brindar un mejor control de esta enfermedad en zonas rurales del Ecuador.

Referencias

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019 [Internet]. 2019 [citado 5 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.diabetesatlas.org/en/>
2. Rojas J, González R, Chávez-Castillo M, Salazar J, Añez R, Chacín M, et al. Diabetes mellitus tipo 2, historia natural de la enfermedad, y la experiencia en el Centro de Investigaciones Endocrino Metabólicas "Dr. Félix Gómez". *Diabetes Internacional*. 2013;V(1):13-26.
3. Orces CH, Lorenzo C. Prevalence of prediabetes and diabetes among older adults in Ecuador: Analysis of the SABE survey. *Diabetes Metab Syndr*. junio de 2018;12(2):147-53.
4. Carpio Duran AL, Duran Medina MF, Andrade Valdivieso MR, Espinoza Dunn MA, Rodas Torres WP, Abad Barrera LN, et al. Terapia incretinomimética: evidencia clínica de la eficacia de los agonistas del GLP-1R y sus efectos cardio-protectores. *Latinoamericana de Hipertensión*. 2018;13(4):400-15.
5. Velásquez Z. E, Valencia B, Contreras F. Educación Diabetológica. *Diabetes Internacional*. 2011;3(1):4-7.
6. Pérez Miranda PJ, Torres Palacios LP, Chasiliquin Cueva JL, Hernández Avilés GA, Bustillos Maldonado EI, Espinosa Moya JI, et al. Rol de la metformina en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional: situación actual. *AVFT – Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2019;38(2):234-9.
7. Ortíz R, Garcés Ortega JP, Narváez Pilco VF, Rodríguez Torres DA, Maldonado Piña JE, Olivar LC, et al. Efectos pleiotrópicos de los inhibidores del SGLT-2 en la salud cardiometabólica de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Síndrome Cardiometabólico*. 2018;8(1):27-42.
8. Dávila LA, Escobar Contreras MC, Durán Agüero S, Céspedes Nava V, Guerrero-Wyss M, De Assis Costa J, et al. Glycemic Index Trends and Clinical Implications: Where Are We Going? *Latinoamericana de Hipertensión*. 2018;13(6):621-9.
9. Maestre C, Tiso D´Orazio G, Contreras F. Relación entre hemoglobina glicosilada y descompensación en pacientes diabéticos tipo 2. *Diabetes Internacional*. 2011;3(1):17-25.
10. Espinoza Diaz C, Basantes Herrera S, Toala Guerrero J, Barrera Quilligana P, Chiluisa Vaca P, Sánchez Centeno P, et al. Explorando nuevas opciones farmacológicas en el tratamiento de la diabetes mellitus. *AVFT – Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2019;38(6):754-7.

11. Romero-Naranjo F, Espinosa-Uquillas C, Barrera-Guarderas F, Gordillo Altamirano F. Which Factors may reduce the Health-Related Quality of Life of Ecuadorian Patients with Diabetes? Puerto Rico health sciences journal. 2019;38(2):102-8.
12. Méndez-Castellano H, Méndez M, Méndez H, Castellano, H, Magallanes Mendez M, Rosa M, et al. Estratificación social y biología humana: método de Graffar modificado. Arch Ven Pueric Pediatr. 1986;49:93-104.
13. Palacio M, Ortiz S, Vázquez M, Meneses T, Vázquez C, Chávez D, et al. Caracterización epidemiológica de los pacientes del club de diabetes del Hospital Básico de Paute, Ecuador. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. 2019;38(2):199-202.
14. Bustillos K. Caracterización clínico epidemiológica de pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 de la clínica periférica N°3 del primer nivel de atención del Instituto Hondureño de Seguridad Social de Tegucigalpa, Francisco Morazán en el periodo comprendido entre agosto y septiembre de 2009. Título para optar al título de maestría en epidemiología. [Ocotlán]: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2009.
15. Palacio Rojas M, Bermudez V, Hernández-Lalinde J, Vacacela J, Buele Y, Carrión C, et al. Comportamiento epidemiológico de la diabetes mellitus tipo 2 y sus factores de riesgo en pacientes adultos en la consulta externa del Hospital Básico de Paute, Azuay - Ecuador. Revista Latinoamericana de Hipertensión. 2018;13(2):89-96.
16. Shariful S, Alam D, Wahiduzzaman M, Niessen L, Froeschl G, Ferrari U, et al. Clinical characteristics and complications of patients with type 2 diabetes attending an urban hospital in Bangladesh. Diabetes Metab Syndr. marzo de 2015;9(1):7-13.
17. Miyar L, Zanetti M, Teixeira C. Características sociodemográficas y clínicas de una población diabética en el nivel primario de atención a la salud. Revista Latinoamericana Enfermagem. 2007;15:1-7.
18. Valdés E, Camps M. Características clínicas y frecuencia de complicaciones crónicas en personas con diabetes mellitus tipo 2 de diagnóstico reciente. Revista Cubana de Medicina General Integral. 2013;29(2):121-31.
19. Roldán Castillo B, Ayuso Raya C, González Villora C, Matos Berroa S, Escobar Rabadán F. ¿Es diferente el seguimiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en medio rural y urbano? Revista Clínica de Medicina de Familia. junio de 2012;5(2):104-10.



www.revhipertension.com
www.revdiabetes.com
www.revsindrome.com
www.revistaavft.com

Indices y Bases de Datos:

OPEN JOURNAL SYSTEMS

REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

SCOPUS de Excerpta Medica

GOOGLE SCHOLAR

Scielo

BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud)

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Universidad Nacional Autónoma de México)

LIVECS (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud)

LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)

REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER - UCV

EBSCO Publishing

PROQUEST

Embarazo ectópico ovárico:

reporte de un caso y revisión de la literatura

Ovarian ectopic pregnancy: a case report and literature review

Marco Tapia Ávila, MD^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0002-8813-928X>, Héctor Méndez Pilco, MD³ <https://orcid.org/0000-0002-2374-5000>, Danny Inca Paredes MD² <https://orcid.org/0000-0002-6439-3443>, Evelyn Zurita Cruz, MD² <https://orcid.org/0000-0002-9826-2337>, Silvana Osorio Espin, MD² <https://orcid.org/0000-0001-5786-4529>, Carlos Romero Aguirre, MD² <https://orcid.org/0000-0003-3852-0514>, Gabriela Vargas Caiza, MD² <https://orcid.org/0000-0002-7650-0146>

¹Especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital General Latacunga, Cotopaxi, Ecuador.

²Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Ecuador.

Proyecto de investigación: "Epidemiología perinatal, neonatal y materna en América Latina y el Caribe".

³Especialista en Emergencias y Desastres. Hospital General Latacunga, Cotopaxi, Ecuador.

*Autor de correspondencia: Marco Tapia Ávila, Especialista en Ginecología y Obstetricia. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social.

Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". CLEESS- Sede Ecuador. Teléfono: 593 995867760 Correo electrónico: marcotapia_27@hotmail.com

Recibido: 28/05/2020

Aceptado: 15/06/2020

Publicado: 07/07/2020

Resumen

El embarazo ovárico es una forma infrecuente de presentación de embarazo ectópico y representa alrededor del 3% de los casos. El diagnóstico del embarazo ectópico ovárico se basa en las manifestaciones clínicas, ecografía vaginal y determinación seriada de β -Gonadotropina Coriónica Humana (β -HCG), mientras que el diagnóstico específico puede realizarse en caso de identificarse el embrión o actividad cardíaca fetal extrauterina. Se presenta el caso de una paciente de 32 años de edad, que ingresó al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Provincial General de Latacunga, realizándose un diagnóstico temprano, con una evolución satisfactoria en 48 horas.

Palabras clave: embarazo ectópico, ovario, laparotomía, ooforectomía.

Abstract

Ovarian pregnancy is an infrequent form of ectopic pregnancy presentation and it represents about 3% of the cases. The diagnosis of ovarian ectopic pregnancy is based on the clinical manifestations, vaginal ultrasound, and serial determination of Human Chorionic β -Gonadotropin (β -HCG), while the specific diagnosis can be made only if the embryo or cardiac activity outside the uterus is identified. The case of a 32-year-old patient attended at the Gynecology and Obstetrics Service of the Hospital Provincial General de Latacunga is presented, making an early diagnosis, with a satisfactory evolution in 48 hours.

Keywords: ectopic pregnancy, ovary, laparotomy, oophorectomy.

Introducción

El embarazo ectópico complica alrededor del 2% de todos los embarazos y constituye una emergencia médica debido a la alta morbimortalidad materno – fetal, la localización ovárica es una forma infrecuente de presentación de embarazo ectópico y representa alrededor del 3% de todos los casos. Fisiopatológicamente, se ha planteado que es debido a una falla de extrusión folicular donde el óvulo es fecundado antes de su liberación del folículo ovárico o por en implantación secundaria cuando el óvulo fecundado migra y se implanta en el tejido ovárico (1).

El diagnóstico del Embarazo Ectópico Ovárico (EEO) puede representar un reto para el médico de atención primaria, incluso para el obstetra ya que los signos y síntomas producidos por el mismo son parecidos al embarazo tubárico y al quiste de cuerpo lúteo roto (2). Se presenta un caso clínico de EEO, que fue diagnosticado oportunamente por el personal del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Provincial General de Latacunga, y se realiza una revisión de la literatura de esta rara condición clínica.

Caso clínico

Paciente femenina de 32 años de edad, de raza mestiza, soltera, con instrucción secundaria completa, quien acude al área de emergencia del Hospital General de Latacunga, referida desde otro centro de salud por presentar cuadro de dolor abdominal de aparición súbita, tipo contracción, localizado en hipogastrio que se irradia a región lumbar, de gran intensidad, con periodos de crisis y acalmias cada 30 minutos.

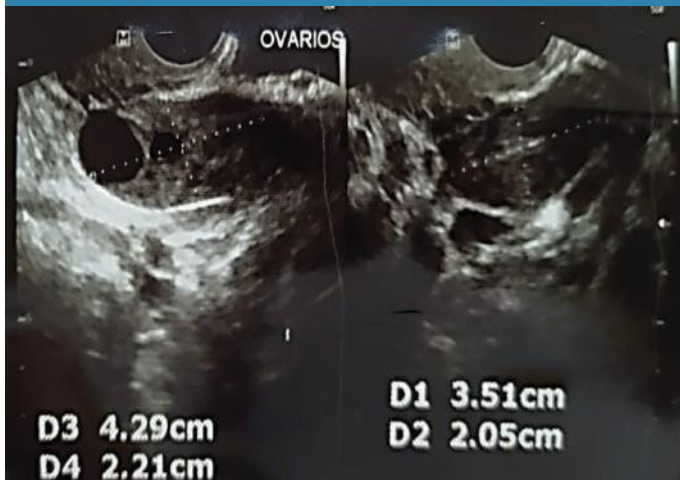
Los antecedentes gineco-obstétricos de la paciente eran: menarquia a los 14 años, ciclos regulares de 3 días de duración, inicio de vida sexual a los 18 años, fecha de última menstruación 13/10/2019 (3 semanas desde la consulta), gestas:

4, partos: 1, cesáreas: 1 (por macrosomía fetal), abortos: 1, hijos vivos: 2. Niega otros antecedentes personales.

Al examen físico: paciente vigil, hidratada, álgica, temperatura: 36.8°C; frecuencia cardíaca: 65 latidos por minuto; frecuencia respiratoria: 20 respiraciones por minuto; tensión arterial: 118/70 mm Hg; saturación de oxígeno: 95% al aire ambiente. Examen cardiopulmonar sin alteraciones. Abdomen: globoso doloroso a la palpación con discreta reacción peritoneal a nivel de hipogastrio, no se palpan tumoraciones a ese nivel, ruidos hidroaéreos presentes. Región inguinal: no se identifica sangrado; tacto vaginal: cérvix posterior, leve dolor a la lateralización, no se identifica sangrado.

Se indican estudios de laboratorio: ante la sospecha clínica de embarazo se solicita β -HCG cualitativa la cual resulta positiva y cuantitativa que reporta resultado de 323 UI/L, grupo sanguíneo O Rh (+). Se realiza ecografía transvaginal (Figuras 1,1; 1,2; 1,3) que reporta útero en anteversión de contornos regulares, diámetros 7,7 x 5,2 x 6,2cm con un volumen estimado de 132cc, la ecogenicidad de su miometrio está afectada por una lesión hiperecogénica en relación a mioma que mide 1,9 cm en pared anterior, ovario derecho aumentado de volumen doloroso a la exploración de 4,2 x 2,2cm con imagen de pseudo saco con líquido en su interior y una imagen folicular de 1 cm en el mismo anexo, ovario izquierdo normal, espacio de Douglas luce libre; lo cual sugiere embarazo ectópico accidentado de ovario derecho.

Figura.1.1. Ecografía transvaginal: ovario derecho aumentado de volumen de 4.2 x 2.2 cm de diámetro, con imagen de pseudo saco con líquido en su interior.



Fuente: Archivo Hospital Provincial General de Latacunga.

Figura.1.2. Ecografía transvaginal: útero en anteversión de 7,7 x 5,2 x 6,2 cm de diámetro con un volumen estimado de 132 cc.



Fuente: Archivo Hospital Provincial General de Latacunga.

Figura. 1.3 Ecografía transvaginal: imágenes sugestivas de embarazo ectópico accidentado de ovario derecho, edad gestacional 5,5 semanas más/menos 10 días.



Fuente: Archivo Hospital Provincial General de Latacunga

A las 24 horas se evidencia aumento de valores de β -HCG cuantitativa con resultado de 417 UI/L, por lo que se decide realizar intervención quirúrgica.

Se programa cirugía con diagnóstico de embarazo ectópico de ovario derecho, teniendo como plan realizar laparotomía exploratoria más anexectomía derecha. Durante la cirugía se encontraron los siguientes hallazgos: cicatriz de cesárea anterior, fibrosis músculo aponeurótica importante, escaso líquido libre en cavidad con contenido serohemático, anexo izquierdo normal, anexo derecho a nivel de ovario se evidencia saco amniótico incrustado en ovario de más o menos 4 cm de diámetro, sangrado aproximado de 100 mililitros durante la intervención. Al confirmar el diagnóstico de embarazo ectópico ovárico derecho durante la intervención, se procede a realizar anexectomía derecha, sin complicaciones durante la misma. (Figura 2,1; 2,2 y 2,3).

Figura. 2.1. Identificación y extracción de ovario derecho



Fuente: Archivo Hospital Provincial General de Latacunga

Figura.2.2. Ovario derecho



Fuente: Archivo Hospital Provincial General de Latacunga

Figura. 2.3. Ovario derecho con saco amniótico



Fuente: Archivo Hospital Provincial General de Latacunga

Discusión

El EEO se produce cuando el saco gestacional se implanta en uno de los dos ovarios, con una baja frecuencia de alrededor del 1,3% de las gestaciones reportadas, por lo que la localización ovárica es una localización poco común. La incidencia de este tipo de gestación ectópica ha mostrado un aumento en los últimos años por el uso de técnicas de reproducción asistida, las cuales constituyen el factor de riesgo más importante, con una incidencia de 0,3% por embarazo. Otros factores asociados son el uso de dispositivos intrauterinos, enfermedad pélvica inflamatoria, cirugías pélvicas previas, multiparidad, entre otras (3,4).

El diagnóstico del EEO se basa en la sintomatología clínica, la ecografía vaginal y la determinación seriada de β -HCG. Sin embargo, el diagnóstico de certeza del embarazo ectópico puede realizarse sólo si se identifica el embrión o la actividad cardíaca fuera del útero, situación que sucede sólo en el 3,7% de los casos. Clínicamente, el 89% de los casos cursa con dolor abdominal, sangrado genital y hasta hemo-peritoneo por aumento de la vascularización ovárica y rotura posterior si existe retraso en el diagnóstico (5).

En cuanto a los signos ecográficos indirectos se encuentra: ausencia de saco gestacional intraútero visible con valores de β -HCG superiores a 1.000-1.500 U/l, masa anexial próxima al ovario por fuera del contorno lateral del útero con ecogenicidad aumentada, masa anexial heterogénea en caso de hematosálpinx o la presencia de líquido libre en el saco de Douglas en cantidad variable. Específicamente en caso de EEO se produce un engrosamiento del ovario asociado a un anillo hiperecogénico con un área hipoeoica en su interior como hallazgo más frecuente, o la presencia de actividad cardíaca detectable (6). Aunque esta evidencia no es definitiva de EEO, las manifestaciones clínicas y ecográficas deben generar un alto índice de sospecha en el personal de salud.

Históricamente, el tratamiento del embarazo ectópico se limitaba a la cirugía, con una experiencia en evolución con metotrexato cuyo uso puede considerarse si se cumplen los siguientes criterios: (a) no existir signos de compromiso hemodinámico; (b) sin evidencia de sangre en la pelvis; (c) el tamaño del embarazo debe ser $<3,5\text{cm}$ sin actividad cardíaca fetal; y (d) el nivel de β -HCG debe ser $<3.500\text{ UI / L}$. El régimen más popular hoy en día es la inyección de dosis única, que implica la inyección de metotrexato de $50\text{ mg / m}^2\text{ IM}$ en una sola inyección o como una dosis dividida inyectada en cada glúteo, aunque una inyección de metotrexato es menos invasiva que la cirugía, se han observado tasas más altas de fracaso del tratamiento y riesgo de hemorragia ovárica con el uso de este fármaco (7). No obstante, una revisión sistemática realizada por Menon et al., confirmó que hay un aumento sustancial en el fracaso del tratamiento médico del embarazo ectópico con una dosis única de metotrexato cuando la β -HCG inicial es superior a 5.000 UI / L (8).

Si el nivel de β -HCG no desciende un 15% para el día 4, se puede administrar una segunda dosis de metotrexato (50 mg / m^2) el día 7, si no ha habido descenso para el día 14,

se indica la terapia quirúrgica (2). La laparoscopia se considera el estándar de oro para el diagnóstico definitivo con confirmación histopatológica, esta estrategia ha demostrado un menor tiempo operatorio, menor pérdida hemática intraoperatoria, menor estancia intrahospitalaria y menor necesidad de analgésicos (9). Para distinguir embarazos ectópicos ováricos de los localizados en las trompas uterinas se utilizan criterios histopatológicos, los postulados por Spielberg en 1878 describen: a) la trompa uterina del lado afectado debe estar indemne; b) el saco gestacional debe estar posicionado en el ovario; c) el ovario debe estar conectado al útero por el ligamento uteroovárico; d) debe demostrarse tejido ovárico en el saco gestacional extirpado (10).

El manejo quirúrgico consiste en realizar una enucleación del saco gestacional y si esto no es posible una resección en cuña versus ooforectomía, la cual se reserva para las pacientes que se encuentran inestables hemodinámicamente, cuando la gestación ocupe gran extensión del ovario o que éste presente signos de necrosis (1).

Finalmente es importante resaltar que entre los diagnósticos diferenciales del EEO, deben considerarse embarazos ectópicos en otras localizaciones, quiste de ovario hemorrágico, quiste de cuerpo lúteo, entre otras patologías ováricas; que deben ser descartados de acuerdo a las condiciones clínicas que presente la paciente y con un seguimiento estrecho desde el punto de vista hormonal y ecográfico (11).

En nuestro caso clínico se describió la presentación de un EEO, que fue abordado como tal dado el alto índice de sospecha clínica y paraclínica. Los hallazgos ecográficos fueron compatibles con EEO y tras el seguimiento de 24 horas de los valores de β -HCG se procedió a realizar laparotomía con anexectomía derecha, debido al compromiso casi total del ovario. El diagnóstico y manejo oportuno son esenciales en la prevención de complicaciones y morbimortalidad materna.

Declaración de conflictos

Ninguno.

Referencias

1. Birge O, Erkan MM, Ozbey EG, Arslan D. Medical management of an ovarian ectopic pregnancy: a case report. *J Med Case Rep.* 2015;9(290):1-4.
2. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertility and Sterility.* 2013;100(3):638-44.
3. Zhu Q, Li C, Zhao WH, et al. Risk factors and clinical features of ovarian pregnancy: a case-control study. *BMJ Open.* 2014; 4(12): e006447.
4. Samara N, Bentov Y. Case Report of Ectopic Ovarian Pregnancy Following Fresh Embryo Transfer. *Clin Med Insights Reprod Health.* 2016; 10: 29-32.
5. Raziel A, Schachter M, Mordechai E, Friedler S, Panski M. Ovarian pregnancy: a 12 year experience of 19 cases in one institution. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;114:92-6.
6. Gómez-Rey FA, Trejos-Ramírez CA. Embarazo ectópico ovárico: reporte de caso y revisión de la literatura. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología.* 2015;66(4): 306-311.
7. Hassan S, Arora R, Bhatia K. Primary ovarian pregnancy: case report and review of literature. *BMJ Case Rep.* 2012;2012:bcr2012007112.
8. Menon S, Colins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril.* 2007; 87(3):481-4.
9. Sotelo C. Ovarian Ectopic Pregnancy: A Clinical Analysis. *The Journal for Nurse Practitioners.* 2019;15:224e227
10. Spiegelberg O. The causes of ovarian pregnancy. *Arch Gynaekol.* 1878;13:73.
11. Foroughi E, Ahmed MH, Omoruyi P, et al. Successful Surgical Management of Ovarian Ectopic Pregnancy. *The journal of minimally invasive gynecology.* 2017;24(7):S184.

Incidencia y características clínicas

de lactantes menores con neumonía adquirida en la comunidad ingresados en el Hospital Pediátrico “Baca Ortiz”, Ecuador

Incidence and clinical characteristics of children with community acquired pneumonia attending the Hospital Pediátrico “Baca Ortiz”, Ecuador

Rafael Gualaquiza González. MD^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5062-133X>, Ana Pérez Granja MD¹ <https://orcid.org/0000-0001-8060-0054>, Arturo Tapia Caisaguano MD¹ <https://orcid.org/0000-0003-4193-4355>, Diana Legña Tibanta MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-9001-7484>, Erika Bastidas Jiménez MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-6815-4511>, Allison Gaibor Ortiz MD¹ <https://orcid.org/0000-0001-6464-5295>, Tania Bastidas Haro MD¹ <https://orcid.org/0000-0001-6206-9845>, Marlon Allauca Yumiseba MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-8314-4178>, Germán Bravo Bohórquez MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-4945-3882>, Fernando Miranda Buenaño MD¹ <https://orcid.org/0000-0001-9180-5645>, Duban Castañeda Morales <https://orcid.org/0000-0001-8175-8718>

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Proyecto de investigación: “Epidemiología perinatal, neonatal y materna en América Latina y el Caribe”.

*Autor de correspondencia: Rafael Gualaquiza González, MD. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. CLEESS- Sede Ecuador. Teléfono: 593 988022041 Correo electrónico: rafabi22@hotmail.com

Recibido: 28/05/2020

Aceptado: 15/06/2020

Publicado: 07/07/2020

Resumen

Objetivo: Determinar la incidencia y características clínicas de pacientes lactantes menores con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) ingresados en el Hospital Pediátrico “Baca Ortiz”, Ecuador.

Materiales y métodos: Se trató de un estudio observacional descriptivo y retrospectivo en lactantes menores ingresados en el mencionado hospital durante el periodo comprendido entre enero a diciembre de 2016, se emplearon los datos clínicos de las historias que se encuentran en el departamento de registros médicos, se calculó la incidencia acumulada durante el año 2016.

Resultados: De los 645 lactantes menores, 283 fueron ingresados con el diagnóstico de NAC con una incidencia acumulada de 43,8% para el año 2016. Se evidenció una mayor frecuencia de afectados en el sexo masculino (56,5%; n=160); aquellos con edad entre 1-4 meses (49,8%; n=141); la presencia de comorbilidad se observó en 30,3% (n=86); el periodo del año con mayor cantidad de afectados fue enero-marzo (44,5%; n=126); los pacientes, en su mayoría, estuvieron hospitalizados >10 días (54,4%; n=154); el esquema de antibioterapia más frecuente fue Ampicilina/Sulbactam más Oxacilina (48,7%; n=138), con un periodo entre 6-10 días de tratamiento como el más común (63,6%; n=180).

Conclusión: La incidencia de NAC en lactantes menores del Hospital Pediátrico “Baca Ortiz” fue 43,8% en el año 2016, superior a la mostrada en varios estudios poblacionales a nivel mundial, incluyendo en Ecuador; evidenciando una alta frecuencia de comorbilidades y una estancia hospitalaria mayor de 7 días en la mayoría de los casos.

Palabras clave: neumonía adquirida en la comunidad, incidencia, tratamiento, lactantes.

Abstract

Objective: To determine the incidence and clinical characteristics of children with community acquired pneumonia (CAP) admitted to the Hospital Pediatrico “Baca Ortiz”, Ecuador.

Materials and methods: This was an observational descriptive and retrospective study in infants admitted to the aforementioned hospital during the period from January to December 2016, the clinical data from medical records department were used, and the cumulative incidence during 2016 was calculated.

Results: Out of the 645 infants, 283 were admitted with CAP diagnosis, the cumulative incidence was 43.8% for 2016. A higher frequency of those affected were male (56.5%; n=160) and 1-4 months old (49.8%; n=141), the presence of comorbidity was observed in 30.3% (n=86), the period of the year with the highest number of affected ones was January-March (44.5%; n=126), the majority of the patients were hospitalized >10 days (54.4%; n=154), the most frequent antibiotic therapy scheme was Ampicillin / Sulbactam plus Oxacillin (48.7%; n=138), with a period between 6-10 days of treatment as the most common one (63.6%; n=180).

Conclusion: The incidence of CAP in children of the Hospital Pediatrico “Baca Ortiz” was 43.8% in 2016, higher than that shown on various population studies worldwide, including in Ecuador; revealing a high frequency of comorbidities and a hospital stay of more than 7 days in most cases.

Keywords: community acquired pneumonia, incidence, treatment, infants.

Introducción

La neumonía es la infección de las vías aéreas inferiores (bronquios distales y alveolos) que puede ser causada por bacterias, virus u hongos, cuando el cuadro clínico compatible se desarrolla fuera de instituciones hospitalarias se denomina neumonía adquirida en la comunidad (NAC), siendo una de las patologías más frecuentes en niños con una incidencia máxima antes de los 5 años de edad y en países en vías de desarrollo constituye una de las principales causas de mortalidad, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) representa 15% de las muertes en este grupo etario¹.

En Ecuador, diversos reportes han mostrado que las infecciones respiratorias bajas (IRA) son un cuadro clínico de alta frecuencia², ubicándose entre las primeras causas de mortalidad tanto en niños como en adultos³. Sin embargo, se han evidenciado diferencias en el comportamiento epidemiológico y factores de riesgo de esta patología en reportes de una misma región⁴⁻⁹, por lo cual caracterizar el perfil clínico permitirá establecer estrategias de manejo y prevención más eficaces. Basado en esto, el propósito de este estudio fue determinar la incidencia y características clínicas de pacientes lactantes menores con neumonía adquirida en la comunidad ingresados en el Hospital Pediátrico “Baca Ortiz”, Ecuador.

Materiales y métodos

Diseño de estudio y selección de la muestra

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo en lactantes menores (1- 12 meses) ingresados al servicio de hospitalización del Hospital Pediátrico “Baca Ortiz”, durante el periodo comprendido entre enero a diciembre de 2016.

Para la evaluación de todos los casos, se emplearon los datos clínicos de las historias archivadas en el departamento de registros médicos del mencionado hospital. Fueron excluidos los pacientes con datos incompletos en la historia clínica, de otros grupos etarios, ingresados con otros cuadros infecciosos adicionales o a otros servicios como la unidad de cuidados intensivos; obteniéndose una muestra final de 645 lactantes menores durante el año 2016, de los cuales 283 correspondían a NAC según los criterios de la OMS¹⁰.

El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional del Hospital Pediátrico “Baca Ortiz”, bajo el número de aprobación: HPBO-20162, los datos obtenidos de las historias clínicas fueron: sexo, edad, presencia de comorbilidades, periodo del año de ingreso, tiempo de estancia intrahospitalaria, tiempo y tipo de antibioticoterapia.

Análisis estadístico

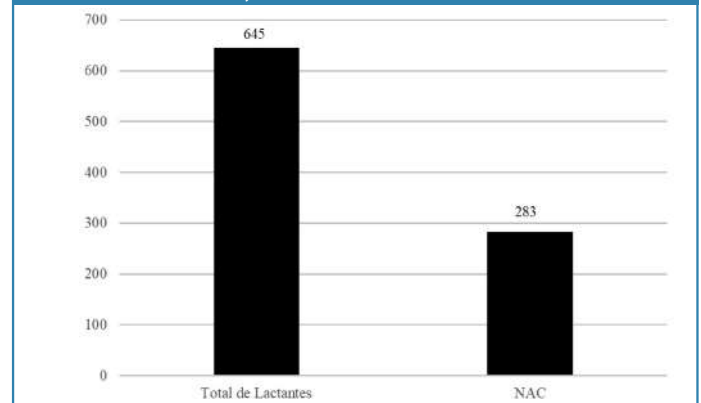
Los datos fueron analizados en el programa SPSS versión 20, las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas. La incidencia acumulada se calculó mediante la fórmula:

$$IA_{(at)} = \frac{N^{\circ} \text{ eventos nuevos}}{N^{\circ} \text{ individuos susceptibles al comienzo}}$$

Resultados

De los 645 lactantes menores, 283 fueron ingresados con el diagnóstico de NAC con una incidencia acumulada de 43,8% en 1 año (Figura 1). Las características clínicas de los pacientes con NAC se muestran en la Tabla 1, con una mayor frecuencia de afectados en el sexo masculino (56,5%; n=160) y aquellos con edad entre 1-4 meses (49,8%; n=141), la presencia de comorbilidad se observó en 30,3% (n=86), el periodo del año con mayor cantidad de afectados fue enero-marzo (44,5%; n=126), la mayoría de los pacientes estuvieron hospitalizados >10 días (54,4%; n=154), el esquema de antibioticoterapia más frecuente fue Ampicilina/Sulbactam más Oxacilina (48,7%; n=138), con un periodo entre 6-10 días de tratamiento como el más común (63,6%; n=180).

Figura 1. Incidencia acumulada de neumonía adquirida en la comunidad en lactantes menores ingresados al Hospital Pediátrico “Baca Ortiz”, 2016.



$84/2108 = 0,438 = 43,8\%$ en 1 año

Tabla 1. Características generales de los lactantes menores con neumonía adquirida en la comunidad. Hospital Pediátrico Baca Ortiz, 2016.

	n	%
Sexo		
Femenino	123	43,5
Masculino	160	56,5
Edad		
1-4 meses	141	49,8
5-8 meses	97	34,3
9-12 meses	45	15,9
Comorbilidades		
No	197	69,7
Si	86	30,3
Periodo del año		
Octubre-Diciembre	16	5,6
Julio-Septiembre	42	14,8
Abril-Junio	99	34,9
Enero-Marzo	126	44,5
Tiempo de hospitalización		
1-5 días	2	0,8
6-10 días	127	44,8
>10 días	154	54,4
Antibioticoterapia		
Ampicilina/Sulbactam + Oxacilina	138	48,7
Ceftriaxona + Oxacilina	103	36,3
Ampicilina	7	2,4
Otro	34	12
Tiempo de tratamiento		
1-5 días	5	1,8
6-10 días	180	63,6
> 10 días	98	34,6
Total	283	100

Discusión

En este análisis retrospectivo se muestra la incidencia y características clínicas de los pacientes lactantes menores con neumonía ingresados en el Hospital Pediátrico “Baca Ortiz” durante el año 2016. Un motivo de consulta y de ingreso hospitalario común en Latinoamérica, siendo importante conocer sus factores de riesgo y perfil clínico para plantear estrategias de manejo que reduzcan las tasas de morbimortalidad.

Epidemiológicamente, la incidencia acumulada de NAC varía por diversos factores, pero probablemente el más importante sea los grupos etarios incluidos en el análisis, la observada en este reporte es superior a la mostrada por Sigüenza y Webster¹¹, en un análisis descriptivo en el servicio de pediatría del Hospital José Carrasco Arteaga donde observaron

sólo 123 casos de neumonía en pacientes menores de 15 años durante el año 2013. Asimismo, Garcés-Sánchez et al.¹², mostraron una incidencia menor con 30,3 casos/1000 niños menores de 5 años de la comunidad Valenciana. Mientras que Celis evidenció una incidencia superior en una población similar a la nuestra, específicamente 861 lactantes menores ingresados por NAC en el Hospital Pediátrico Dr. Elías Toro de Venezuela, durante un periodo de 2 años¹³.

En cuanto a las características de los pacientes, el leve predominio de afectados en varones ha sido observado en la mayoría de los reportes independientemente del origen geográfico del análisis^{6,8}. En relación a los meses de edad con mayor cantidad de afectados nuestros hallazgos (>80% en menores de 8 meses) difieren de los mostrados en el reporte de Venezuela, en el cual 52,7% de los niños con neumonía tenían entre 6-11 meses¹³. Esto demuestra los grupos que deben ser abordados de manera más exhaustiva en atención primaria ante la presencia de síntomas compatibles.

Además, es importante considerar la presencia de comorbilidades, ya que hasta un tercio de los pacientes de este reporte exhibieron alguna. Similar a lo mostrado por Forsberg, aunque con un perfil de patologías diferentes en una población pediátrica de Tanzania; donde la presencia de malnutrición, malaria e infección por el virus de inmunodeficiencia humana fueron las condiciones más comunes¹⁵. Otro aspecto de importancia epidemiológica es el periodo del año de mayor afectación, el periodo de enero a marzo también ha sido evidenciado por Montiel como los meses de mayor frecuencia de ingreso por NAC en el servicio de pediatría del hospital Alfredo Noboa Montenegro¹⁴. Por su parte, y probablemente asociado a condiciones climáticas en el reporte venezolano, el periodo de julio a septiembre fue el que mostró una mayor frecuencia de ingresos hospitalarios¹³.

En relación al tiempo de estancia intrahospitalaria, nuestros resultados difieren con los reportados por Fabiani et al.³, quienes en un estudio descriptivo en el hospital IESS Milagro con datos de los años 2015-2016, observaron una estancia <7 días en 60% de los casos. Pero coinciden con los hallazgos de otro reporte ecuatoriano en el cual 50,4% de los ingresados permaneció más de 7 días en hospitalización, con un promedio de 8 días¹¹.

El manejo terapéutico específicamente del esquema de antibioterapia varía de acuerdo a los patrones de susceptibilidad microbiana, así como del cumplimiento de los esquemas de inmunización¹⁶. El esquema más empleado en nuestros pacientes difiere del evidenciado por Montaña et al.¹⁷, en un grupo de pacientes con NAC ingresados a una institución mexicana en los cuales la Ceftriaxona en monoterapia fue el antibiótico más utilizado. Mientras que en la comunidad valenciana los más utilizados fueron amoxicilina-ácido clavulánico (43,4%) y cefuroxima (26,3%). Es importante recalcar que los esquemas deben ajustarse a cada contexto, tomando en cuenta la severidad del cuadro clínico, el microorganismo involucrado en la NAC, la resistencia microbiana en cada región y el uso racional de los antibióticos.

Entre las limitaciones de este reporte se encuentra la falta de valoración de muchos factores de riesgo importantes en la aparición de la NAC como el perfil de vacunación, el estado nutricional, la alimentación con lactancia materna y condiciones sociosanitarias en el hogar de los afectados; aspectos que deben ser abordados en próximas investigaciones.

Conclusión

La incidencia de NAC en lactantes menores del Hospital Pediátrico “Baca Ortiz” fue 43,8% en el año 2016, superior a la mostrada en varios estudios poblacionales a nivel mundial incluyendo en Ecuador. Mostrando así una alta frecuencia de comorbilidades y una estancia hospitalaria mayor de 7 días, en la mayoría de los casos.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Neumonía [Internet]. 2019 [citado 9 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>
2. Alomía P, Rodas A, Gallegos S. Infecciones respiratorias agudas en infantes menores de 5 años del Centro de Salud Javier Loyola, Ecuador. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. 2019;38(6):758-61.
3. Fabiani K, Rivera J, Naranjo D. Perfil epidemiológico de neumonía en pacientes pediátricos. Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento. 2017;1(4):312-38.
4. Alomía Castro PE, Rodas Torres AG, Gallegos Vintimilla SH, Calle Crespo AP, González Sacoto PE, Pino Crespo LJ, et al. Infecciones respiratorias agudas en infantes menores de 5 años del Centro de Salud Javier Loyola, Ecuatorianos menores de 5 años del Centro de Salud Javier Loyola, Ecuador. AVFT – Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. 2019;38(6):758-61.
5. Ebeledike C, Ahmad T. Pediatric Pneumonia. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 24 de junio de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536940/>
6. Morales Carrasco AP, Espinoza Diaz CI, Shiguango Shiguango NN, Pesantez Calle MF, Ávila Vinueza JP, Córdova Córdova HS, et al. Características epidemiológicas de los neonatos nacidos en el Hospital General José María Velasco Ibarra, Ecuador. AVFT – Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. 2019;38(3):263-5.

7. Neira Borja JE, Espinoza Diaz C, Durán Henríquez OV, Peralta Bravo HA, Peña Frías P, Zambrano Cerda E, et al. Comportamiento epidemiológico del Síndrome Coqueluchoide en lactantes menores del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor. AVFT – Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. 13 de febrero de 2020;38(6):737-9.
8. Paredes Lascano P, Mejía Ortiz RA, Rodríguez GC, Fernández Soto GF, Ruiz Chávez PJ, Bravo Paredes LA. Efectos adversos de la inmunización de neumococo tridecavalente. AVFT – Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. 2019;38(6):690-4.
9. Roux DM le, Myer L, Nicol MP, Zar HJ. Incidence and severity of childhood pneumonia in the first year of life in a South African birth cohort: the Drakenstein Child Health Study. The Lancet Global Health. 1 de febrero de 2015;3(2):e95-103.
10. World Health Organization. Pneumonia [Internet]. 2019 [citado 21 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>
11. Sigüenza T, Webster E. Estudio de neumonía adquirida en la comunidad en pacientes pediátricos hospitalizados. Tesis previa a la obtención del título de Médico. [Ecuador]: Universidad del Azuay; 2015.
12. Garcés-Sánchez M^{ed.}, Díez-Domingo J, Ballester Sanz A, Peidró Boronat C, García López M, Antón Crespo V, et al. Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en menores de 5 años en la Comunidad Valenciana. Anales de Pediatría. agosto de 2005;63(2):125-30.
13. Celis M. Factores de Riesgo Asociados a Neumonía Adquirida en la Comunidad en Lactantes Menores. Trabajo Especial de Grado para optar al título de Especialista en Pediatría y Puericultura. [Venezuela]: Universidad Central de Venezuela; 2016.
14. Montiel A. Factores de riesgo modificables para neumonía adquiridas en la comunidad en pacientes de uno a cinco años ingresados en el servicio de pediatría del Hospital Alfredo Noboa Montenegro durante el período enero 2016 - diciembre 2016. Proyecto de investigación previo a la obtención del título de Médico Cirujano. Universidad Regional Autónoma de los Andes «Uniandes»; 2017.
15. Forsberg P. Pneumonia among hospitalized children aged 1-9 years: A prospective and retrospective study at a referral hospital in Northern Tanzania. [Suecia]: Gothenburg University; 2012.
16. Katz SE, Williams DJ. Pediatric Community-Acquired Pneumonia in the United States: Changing Epidemiology, Diagnostic and Therapeutic Challenges, and Areas for Future Research. Infect Dis Clin North Am. 2018;32(1):47-63.
17. Montañó C, Menéndez N, Posada L, Orozco A. Estudio clínico-epidemiológico de neumonía adquirida en la comunidad durante la edad pediátrica. Experiencia en el Hospital Ángeles Pedregal. Acta méd Grupo Ángeles. 2016;14(3):143-6.



www.revhipertension.com
www.revdiabetes.com
www.revsindrome.com
www.revistaavft.com

Índices y Bases de Datos:

OPEN JOURNAL SYSTEMS

REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

SCOPUS de Excerpta Medica

GOOGLE SCHOLAR

Scielo

BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud)

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Universidad Nacional Autónoma de México)

LIVECS (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud)

LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)

REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER - UCV

EBSCO Publishing

PROQUEST

Incidencia y características

epidemiológicas de la pancreatitis aguda en el Hospital General Ambato del IESS, Ecuador

Incidence and epidemiological characteristics of acute pancreatitis from the Hospital General Ambato del IESS, Ecuador

Jonathan Russo Lozano, MD¹* <https://orcid.org/0000-0002-2520-1867>, Bárbara Ochoa Sánchez, MD¹ <https://orcid.org/0000-0001-8641-3655>, Ibeth Oñate Silva, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-3870-2695>, Cristóbal Espinoza Díaz, MD¹ <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, Diana Pérez Aldas, MD¹ <https://orcid.org/0000-0003-0917-9759>, Jherson Rivadeneira Campoverde, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-3026-378X>, Patricia Moreta Supe, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-3078-4390>, David Rodríguez Becerra, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-5195-4248>, Carla Trujillo Cando, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-6732-1496>, María Valle Córdova, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-5992-2726>, Angela Silva Ponce, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-2594-8688>, Christian Rodríguez Cortez, MD¹ <https://orcid.org/0000-0001-8548-0055>
¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Proyecto de investigación: "Estrategias regionales para la prevención y control de las enfermedades gastrointestinales en América Latina y el Caribe".
*Autor de correspondencia: Jonathan Russo Lozano, MD. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". CLEESS- Sede Ecuador. Teléfono: +593 998488210 Correo electrónico: j_russo78@hotmail.com
Recibido: 28/05/2020 Aceptado: 15/06/2020 Publicado: 07/07/2020

Resumen

Objetivo: evaluar la incidencia y características epidemiológicas de los pacientes con pancreatitis aguda (PA) del Hospital General Ambato del Instituto Ecuatoriano del Seguro Social (IESS), Ecuador.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de los pacientes ingresados con diagnóstico de PA en este hospital, durante el periodo comprendido entre enero a diciembre de 2017, se emplearon los datos clínicos de las historias que se encuentran en el departamento de registros médicos del mencionado hospital, se calculó la incidencia acumulada durante el año 2017.

Resultados: De los 2360 pacientes ingresados, 47 mostraron los criterios diagnósticos de PA, con una incidencia acumulada: 1,99% en 1 año. Siendo más frecuente en mujeres (53,2%; n=25), en pacientes >65 años (40,4%; n=19) y la etiología litiásica la más común (70,2%; n=33), la mayoría presentó dolor abdominal como manifestación clínica (97,9%; n=46). En cuanto a la severidad de la pancreatitis, la clasificación de Atlanta mostró un predominio del grado leve (65,9%; n=31), los criterios de Balthazar: el grado A (29,7%; n=14) y los criterios APACHE II: <8 puntos (61,7%; n=29). Fueron ingresados a UCI (27,7%; n=13) y fallecieron (8,5%; n=4).

Conclusión: La incidencia de PA en pacientes del Hospital General Ambato del IESS fue 1,99% en el año 2017, menor a la exhibida en reportes poblacionales previos a nivel mundial y en Ecuador. Aunque las características clínicas y severidad son similares a la de otras poblaciones, el porcentaje de mortalidad (8,5%) es superior a la de varios estudios europeos.

Palabras clave: pancreatitis aguda, severidad, mortalidad, epidemiología, incidencia.

Abstract

Objective: to evaluate the incidence and epidemiological characteristics of patients with acute pancreatitis (AP) from the Hospital General Ambato del Instituto Ecuatoriano del Seguro Social (IESS), Ecuador.

Materials and methods: An observational, descriptive, and retrospective study of patients admitted with AP diagnosis in this hospital during the period from January to December 2017 was carried out, the clinical data found in the medical records department of the aforementioned hospital were evaluated, and the cumulative incidence during 2017 was calculated.

Results: Out of the 2360 patients admitted, 47 showed AP diagnostic criteria, with a cumulative incidence of 1.99% in 1 year. Being more frequent in women (53.2%; n=25), in patients >65 years (40.4%; n=19) and the lithiasic etiology the most common (70.2%; n=33), the most prevalent clinical manifestation was abdominal pain (97.9%; n=46). Regarding the severity of pancreatitis, the Atlanta classification showed a predominance of mild grade (65.9%; n=31), Balthazar's criteria: grade A (29.7%; n=14) and APACHE II criteria: <8 points (61.7%; n=29). They were admitted to the ICU (27.7%; n=13) and died (8.5%; n=4).

Conclusion: The incidence of AP in patients of the Hospital General Ambato del IESS was 1.99% in 2017, lower than that exhibited on previous worldwide and Ecuadorian population reports. Although the clinical characteristics and severity are similar to other populations, the mortality rate (8.5%) is higher than showed by several European studies.

Keywords: acute pancreatitis, severity, mortality, epidemiology, incidence.

Introducción

La pancreatitis aguda (PA) es un trastorno inflamatorio del páncreas cuyo espectro clínico puede variar desde una simple injuria focal hasta la aparición de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, compromiso multiorgánico e incluso la muerte; lo cual se ve reflejado en el grado de afectación de la glándula y por ende repercute en las manifestaciones clínicas exhibidas por el paciente¹. Epidemiológicamente, la incidencia de PA es muy variable en los diversos reportes de varios países, influenciada por el método de definición y la causa desencadenante^{2,3}. No obstante, un aspecto constante en las diferentes investigaciones es la potencial morbi-mortalidad que puede ocasionar, así como el alto número de ingresos hospitalarios lo cual influye en los costos sanitarios⁴.

El manejo de la PA ha mostrado importantes avances en los últimos años, debido a una mejor comprensión de su fisiopatología, una identificación más rápida y oportuna de sus desencadenantes y signos de gravedad, un mejor soporte nutricional y avances en las técnicas invasivas ante complicaciones locales⁵. Sin embargo, en Latinoamérica y especialmente en el Ecuador existen pocos reportes acerca de la epidemiología y factores asociados de esta patología, aspectos que podrían influir de manera negativa en el abordaje y manejo terapéutico de estos pacientes al no conocer las características clínicas que se presentan específicamente en nuestra localidad. Por ello, el objetivo de este estudio fue evaluar la incidencia y características epidemiológicas de los pacientes con pancreatitis aguda en el Hospital General Ambato del Instituto Ecuatoriano del Seguro Social (IESS), Ecuador.

Materiales y métodos

Diseño de estudio y selección de la muestra

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de los pacientes ingresados con diagnóstico de PA en el Hospital General Ambato del IESS, durante el periodo comprendido entre enero a diciembre de 2017.

Para la evaluación de todos los casos, se empleó la base de datos del mencionado hospital y periodo. Fueron excluidos los pacientes con datos incompletos en la historia clínica y aquellos que no cumplieran los criterios diagnósticos de Atlanta para PA⁶; evaluándose un total de 2360 pacientes, de los cuales 47 casos correspondieron a PA.

El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional del Hospital General Ambato del IESS, bajo el código de aprobación: HGA-20172, los datos obtenidos de las historias clínicas fueron: sexo, edad, causa desencadenante, presencia de dolor abdominal, exámenes de laboratorio al ingreso (amilasa, lipasa, aminotransferasas y lactato deshidrogenasa: valor elevado si >3 veces el límite superior normal; pH y gases), severidad según los criterios de Atlanta⁶, Balthazar⁷ y APACHE II⁸, pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y mortalidad.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas. Los datos fueron analizados en el programa SPSS versión 20. La incidencia acumulada se calculó mediante la fórmula:

$$I_{A(t)} = \frac{N^{\circ} \text{ eventos nuevos}}{N^{\circ} \text{ individuos susceptibles al comienzo}}$$

Resultados

De los 2360 pacientes ingresados, 47 mostraron los criterios diagnósticos de PA, evidenciándose una incidencia acumulada de 1,99% en 1 año (Figura 1). Siendo más frecuente en mujeres (53,2%; n=25), en pacientes >65 años (40,4%; n=19) y la etiología litiásica la más común (70,2%; n=33) (Tabla 1).

Tabla 1. Características epidemiológicas de los pacientes con pancreatitis aguda. Hospital General Ambato del IESS, 2017.

	n	%
Sexo		
Femenino	25	53,2
Masculino	22	46,8
Grupo etario (años)		
20-40	14	29,8
41-65	14	29,8
>65	19	40,4
Causas		
Litiásica	33	70,2
Idiopática	7	14,9
Post-CPRE	4	8,5
Hipertriacilgliceridémica	2	4,3
Alcohólica	1	2,1
Presencia de Dolor Abdominal		
No	1	2,1
Si	46	97,9
Elevación de amilasa		
No	4	8,5
Si	43	91,5
Elevación de lipasa		
No	7	14,9
Si	40	85,1
Elevación de aminotransferasas		
No	16	34,1
Si	31	65,9
Elevación de Lactato Deshidrogenasa		
No	13	27,7
Si	34	72,3
Acidosis Metabólica		
No	40	85,1
Si	7	14,9
Total	47	100

La mayoría presentó dolor abdominal como manifestación clínica (97,9%; n=46), elevación de amilasa (91,5%; n=43) y lipasa sérica (85,1%; n=40), seguido de niveles altos de lactato deshidrogenasa (72,3%; n=34) y aminotransferasas (65,9%; n=31) (Tabla 1). En cuanto a la severidad de la pancreatitis, la clasificación de Atlanta mostró un predominio del grado leve (65,9%; n=31), los criterios de Balthazar: el grado A (29,7%; n=14) y los criterios APACHE II: <8 puntos (61,7%; n=29). Fueron ingresados a UCI (27,7%; n=13) y fallecieron (8,5%; n=4) (Tabla 2).

Tabla 2. Severidad de la pancreatitis aguda según varias clasificaciones. Hospital General Ambato del IESS, 2017.

	n	%
Severidad (Clasificación de Atlanta)		
Leve	31	65,9
Moderadamente Grave	9	19,2
Grave	7	14,9
Severidad (Criterios de Balthazar)		
Grado A	14	29,7
Grado B	10	21,3
Grado C	4	8,5
Grado D	6	12,8
Grado E	6	12,8
Sin tomografía	7	14,9
Severidad (Criterios APACHE II)		
<8 puntos	29	61,7
8 puntos o más	18	38,3
Ingreso a UCI		
No	34	72,3
Si	13	27,7
Muerte		
No	43	91,5
Si	4	8,5
Total	47	100

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

Discusión

Este análisis retrospectivo muestra el comportamiento epidemiológico de la PA en pacientes ingresados en el Hospital General Ambato del IESS durante el año 2017. Un motivo de ingreso hospitalario frecuente de origen gastrointestinal, y cuya determinación de factores asociados en su aparición y desarrollo son importantes para un abordaje óptimo.

La incidencia acumulada observada (1,99%) en este reporte es menor a la mostrada por Niveló et al.⁹, quienes mostraron una tasa de prevalencia de 9,7 casos por 10.000 egresos hospitalarios entre los años 2007-2011 en el Hospital Vicente Corral Moscoso de la ciudad de Cuenca, Ecuador. Asimismo, menor a la observada por Mosquera en un análisis retrospectivo realizado en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo de Ecuador, reportó la presencia de PA en 102 pacientes evaluados entre enero de 2016 y enero de 2017¹⁰. Mientras que

Sánchez et al.¹¹, evidenciaron una prevalencia de PA entre la población hospitalaria de 3%, en un análisis retrospectivo en el Hospital General de México durante el periodo enero 1996-diciembre 2000.

En cuanto a la distribución según sexo y edad, nuestros hallazgos se asemejan a los mostrados por Nesvaderani et al.¹² quienes en un estudio multicéntrico realizado en 932 pacientes australianos con PA, observaron un leve predominio en el sexo femenino (50,4%), siendo 50 años (16-95) la edad promedio en los afectados. A diferencia de lo exhibido por Alfonso et al.¹³, en un estudio descriptivo en 63 pacientes cubanos con PA, donde predominó la afectación del sexo masculino (69,8%) y los grupos de edades más frecuentes fueron entre 35-54 años representando más del 45% de los enfermos. Estas diferencias pueden estar influenciadas por la etiología de la PA y muestran los grupos poblacionales en los cuales la enfermedad tiene una aparición más frecuente en nuestra localidad.

Al igual que en la mayoría de reportes, la etiología litiásica fue la más frecuente con porcentajes similares a los encontrados en el análisis previo en Ecuador (79%)¹⁰, y superior al evidenciado por Marín et al., en pacientes cubanos (40,7%)¹⁴; sin embargo, Bogdan et al.¹⁵, demostraron en pacientes de Polonia una mayor frecuencia de la etiología alcohólica (49%), seguido de los cálculos biliares (27%). Similar a los hallazgos en la población mexicana el síntoma predominante fue el dolor abdominal y el perfil de laboratorio mostró que la elevación sérica de la amilasa y lipasa fueron los resultados más comunes^{7,9}. Sin olvidar los altos niveles de aminotransferasas y lactato deshidrogenasa, que podrían ser orientativos en cuanto a la etiología desencadenante.

En relación a la severidad de la PA, los porcentajes mostrados coinciden con las series reportadas, con un predominio del grado leve según diversos sistemas clasificación. Las guías actuales plantean que la mortalidad por PA debe ser <10%¹² y aunque esa cifra se observa en nuestros resultados; el porcentaje de mortalidad fue superior al mostrado por Rosero et al.¹⁶, quienes en un análisis retrospectivo multicéntrico de Quito que incluyó 356 pacientes sólo evidenciaron una tasa de mortalidad de 2,5%. Mientras que en el estudio realizado en Polonia la mortalidad fue de solo 3%¹⁵. Esto demuestra la necesidad de enfatizar la importancia de un abordaje diagnóstico terapéutico en los pacientes con sospecha clínica de PA, que permita establecer estrategias de manejo oportunas con el fin de disminuir las complicaciones y letalidad por esta enfermedad.

Entre las limitaciones de nuestro estudio se encuentre el periodo de tiempo analizado, lo cual influye en la cantidad de pacientes evaluados, asimismo la falta de precisión en los tipos de complicaciones locales o sistémicas que presentaron los pacientes y el impacto de cada uno de los factores sobre la mortalidad general; aspectos que deben ser abordados en futuras investigaciones.

Conclusión

La incidencia de PA en pacientes del Hospital General Ambato del IESS fue 1,99% en el año 2017, menor a la exhibida en reportes poblacionales previos a nivel mundial y en Ecuador. Aunque las características clínicas y de severidad son similares a la de otras poblaciones, el porcentaje de mortalidad (8,5%) es superior a la de varios estudios europeos, lo que hace necesaria la identificación temprana de esta patología que permita establecer medidas terapéuticas oportunas y efectivas.

Referencias

1. Bustamante-Durón D, García-Laínez A, Umanzor-García W, Leiva-Rubio L, Barrientos-Rosales A, Diek-Romero L. Pancreatitis Aguda: Evidencia Actual. Archivos de Medicina. 2018;14(1):4.
2. Díaz L, Brito S, Huerfano T, Lares M, Bolívar Y, Carvajal A, et al. Uso de insulina en bomba de infusión para el manejo de la hipertrigliceridemia severa en pancreatitis aguda. Diabetes Internacional. 2012;4(2):36-9.
3. Karpachev AA, Soloshenko AV, Kulikovskiy VF, Iarosh AL, Gostishev VK, Frantsev SP, et al. Endoscopic surgical interventions in the treatment of periampullary cancer. Latinoamericana de Hipertensión. 2019;14(4):262-4.
4. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. Gastroenterology. junio de 2013;144(6):1252-61.
5. Guidi M, Curvale C, Pasqua A, Hwang H, Pires H, Basso S, et al. Actualización en el manejo inicial de la pancreatitis aguda. Acta Gastroenterol Latinoam. 2019;49(4):307-23.
6. Sarr MG. 2012 Revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. Pol Arch Med Wewn. 2013;123(3):118-24.
7. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. Radiology. febrero de 1990;174(2):331-6.
8. Knaus W, Draper E, Wagner D, Zimmerman J. APACHE II: a severity of disease classification system. Critical Care Medicine. 1985;13(10):818-29.
9. Niveló G, Ojeda LM, Orellana T. Prevalencia y características clínicas de la pancreatitis aguda en el Hospital "Vicente Corral Moscoso", durante el periodo 2007-2011. Tesis para optar al título de Médico (a). [Cuenca]: Universidad de Cuenca; 2013.
10. Mosquera C. Prevalencia de la Pancreatitis Asociada a la Ingesta Alcohólica en Pacientes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo desde enero de 2016 a enero 2017. Tesis para optar al título de Médico. [Guayaquil]: Universidad Católica de Santiago de Guayaquil; 2017.
11. Sánchez-Lozada R, Camacho-Hernández MI, Vega-Chavaje R, Gutiérrez-Vega R. Pancreatitis aguda: experiencia de cinco años en el Hospital General de México. Gac Méd Méx. 2005;141(2):123-7.
12. Nesvaderani M, Eslick GD, Vagg D, Faraj S, Cox MR. Epidemiology, aetiology and outcomes of acute pancreatitis: A retrospective cohort study. Int J Surg. noviembre de 2015;23(Pt A):68-74.
13. Alfonso I, Salabert I, Alfonso J, Álvarez M del C, Torres A, Semper A. Factores de riesgo para pancreatitis aguda en el Hospital Comandante Faustino Pérez de Matanzas. Rev Méd Electrón. 2017;39(6):9.
14. Marín D, Águila O, Torres L, Puerto J. Morbilidad y mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda. Cienfuegos, 2014-2015. Medisur. 2019;17(2):10.
15. Bogdan J, Elsaftawy A, Kaczmarzyk J, Jabłeczki J. Epidemiological characteristic of acute pancreatitis in Trzebnica district. Pol Przegl Chir. febrero de 2012;84(2):70-5.
16. Rosero E, Toledo M. Concentración sanguínea de nitrógeno ureico y su relación con la severidad y mortalidad por pancreatitis aguda, en pacientes que acudieron a los Hospitales Eugenio Espejo, Enrique Garcés, Pablo Arturo Suárez y Hospital Quito N°1 de la Policía de Quito, período del 01 de Enero del 2010 hasta el 31 de Diciembre del 2012. Trabajo de Tesis para optar por el grado de Especialista en Medicina Interna. [Quito]: Universidad Central del Ecuador; 2015.

Índice Neutrófilos/Linfocitos

en pacientes gestantes con preeclampsia del Hospital General de Latacunga, Ecuador

Neutrophil/Lymphocyte ratio in pregnant patients with preeclampsia from the Hospital General de Latacunga, Ecuador

Jonathan Russo Lozano, MD1 <https://orcid.org/0000-0002-2520-1867>, Cristóbal Espinoza Díaz, MD1 <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, Patricia Moreta Supe, MD1 <https://orcid.org/0000-0002-3078-4390>, David Rodríguez Becerra, MD1 <https://orcid.org/0000-0002-5195-4248>, Carla Trujillo Cando, MD1 <https://orcid.org/0000-0002-6732-1496>, María Valle Córdova, MD1 <https://orcid.org/0000-0002-5992-2726>, Rita Soxo Suárez, MD1 <https://orcid.org/0000-0002-9447-5933>, Andrea Paucar Gavilanes, MD1* <https://orcid.org/0000-0002-2049-4373>, Karen Barragán Arias, MD1* <https://orcid.org/0000-0003-1424-6776>, Vanessa Barzallo Puebla, MD1* <https://orcid.org/0000-0003-0091-1309>, Washington Vargas Vargas, MD1* <https://orcid.org/0000-0002-7738-3332>

1Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Proyecto de investigación: "Epidemiología perinatal, neonatal y materna en América Latina y el Caribe".

*Autor de correspondencia: Bárbara Ochoa Sánchez, MD. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Teléfono: 0995367206 Correo electrónico: barbaraocchoa295@gmail.com

Recibido: 28/05/2020

Aceptado: 15/06/2020

Publicado: 07/07/2020

Resumen

Objetivo: Evaluar el Índice Neutrófilos/Linfocitos (INL) como predictor de preeclampsia en pacientes gestantes del Hospital General de Latacunga, Ecuador

Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional, analítico, caso control en pacientes ingresadas con diagnóstico de preeclampsia en el mencionado hospital, durante el periodo comprendido entre enero a junio de 2018. La selección de la muestra se realizó mediante un muestreo probabilístico intencional, obteniéndose una muestra final de 110 pacientes preeclámplicas y al menos 1 paciente control. A todas se les realizó hematología completa y el INL se clasificó en bajo (<4,1) y alto (≥4,1).

Resultados: En total se evaluaron 110 pacientes con preeclampsia y 177 pacientes controles, las pacientes con preeclampsia mostraron una mayor frecuencia de parto por cesárea, nuliparidad y antecedente de preeclampsia, así como un mayor promedio de edad, semanas de edad gestacional, conteo de neutrófilos e INL (normotensas: $3\pm 0,4$ vs preeclámplicas: $4,9\pm 1,2$). Al clasificar el INL, se observó una sensibilidad: 83,6%; especificidad: 83,1%; Valor Predictivo Positivo: 75,4%; Valor Predictivo Negativo: 89,1% para el diagnóstico de preeclampsia. **Conclusión:** El INL es un biomarcador inflamatorio que se encuentra más elevado en gestantes con preeclampsia en comparación con las normotensas, además muestra altos valores de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de preeclampsia en gestantes ingresadas del Hospital General de Latacunga, Ecuador.

Palabras clave: neutrófilos, linfocitos, preeclampsia, inflamación, diagnóstico.

Abstract

Objective: To evaluate the Neutrophil/Lymphocyte ratio (NLR) as a predictor of pre-eclampsia in pregnant patients of the Hospital General de Latacunga, Ecuador.

Materials and methods: An observational, analytical, control case study was carried out in patients with pre-eclampsia diagnosis admitted in the mentioned hospital, during the period January to June 2018. The sample selection was made by an intentional sampling, obtaining a final sample of 110 pre-eclamptic patients and at least 1 control patient. All of them had a complete hematology and the LNR was classified as low (<4.1) and high (≥4.1).

Results: In total, 110 patients with pre-eclampsia and 177 control patients were evaluated. Patients with pre-eclampsia showed a higher frequency of cesarean delivery, nulliparity, and a history of pre-eclampsia, as well as a higher overall age, weeks of gestational age, neutrophil count, and NLR (normotensive: 3 ± 0.4 vs pre-eclamptic: 4.9 ± 1.2). When classifying the NLR, it was observed a sensitivity: 83.6%; specificity: 83.1%; Positive Predictive Value: 75.4%; Negative Predictive Value: 89.1% for the diagnosis of pre-eclampsia.

Conclusion: NLR is an inflammatory biomarker that is higher in pregnant women with pre-eclampsia compared to normotensive patients, and it also shows high sensitivity and specificity values for pre-eclampsia diagnosis in pregnant women admitted to the Hospital General de Latacunga, Ecuador.

Keywords: neutrophils, lymphocytes, preeclampsia, inflammation, diagnosis.

Introducción

Los trastornos hipertensivos en el embarazo producen una alta tasa de morbilidad y mortalidad materno-fetal en todo el mundo, la preeclampsia es uno de los trastornos hipertensivos con mayor frecuencia según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 10% de embarazadas sufren de este síndrome en Latinoamérica, ocasionando más del 20% de las muertes maternas¹. De acuerdo a cifras del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos del Ecuador, la preeclampsia es la primera causa de mortalidad materna en nuestro país².

Fisiopatológicamente, durante la preeclampsia existe hipoperfusión placentaria que genera estrés oxidativo además de activación del factor de transcripción NF-kB fundamental en la respuesta inflamatoria, de esta manera coexiste el estrés oxidativo y la inflamación. Asimismo, el trofoblasto necrótico origina la activación de las células endoteliales gracias a la acción de la Interleucina 6 (IL-6), con liberación a la circulación materna de partículas del sincitotrofoblasto que junto con los leucocitos y monocitos producen una mayor cantidad de citocinas proinflamatorias³. En este sentido, los neutrófilos activados forman parte de la respuesta inflamatoria exacerbada en el sistema vascular de las mujeres con preeclampsia, el aumento del número de neutrófilos y la disminución de los linfocitos suprimen la acción de las células natural killer, conllevando a la progresión del daño tisular⁴.

Basado en estos mecanismos, el Índice Neutrófilos/Linfocitos (INL) representa la activación de la cascada inflamatoria, siendo un marcador inflamatorio relacionado a la fisiopatología de la preeclampsia y según algunos reportes podría emplearse como un biomarcador predictivo de esta patología, además de ser económico, sencillo y que sólo requeriría la medición de una biometría hemática⁵.

En Ecuador y especialmente en nuestra localidad Latacunga, la preeclampsia es una enfermedad frecuente en las mujeres embarazadas atendidas en las áreas de gineco-obstetricia de nuestros centros asistenciales, que causa graves complicaciones y mortalidad⁶⁻¹² por lo que es necesario realizar un diagnóstico oportuno. Por ello, el objetivo de este estudio fue evaluar el Índice Neutrófilos/Linfocitos como predictor de preeclampsia en pacientes gestantes del Hospital General de Latacunga, Ecuador.

Materiales y métodos

Diseño de estudio y selección de la muestra

Se realizó un estudio observacional, analítico, caso control en pacientes ingresadas con diagnóstico de preeclampsia en el Hospital General Latacunga, durante el periodo comprendido entre enero a junio de 2018. La selección de la muestra se realizó mediante un muestreo probabilístico intencional, obteniéndose una muestra final de 110 pacientes gestantes preeclámplicas y al menos 1 paciente control que cumplirían con los criterios de inclusión: embarazo mayor de 20 semanas de edad gestacional y que aceptara formar parte del

estudio. Fueron excluidas pacientes con hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus, insuficiencia renal, disfunción hepática, lupus eritematoso sistémico, cardiopatías, alteraciones de la glándula tiroideas, infección activa local o sistémica, hipertensión gestacional, hipertensión arterial crónica sobreañadida con preeclampsia y que no aceptara participar en el estudio.

Evaluación clínica y de laboratorio

A todas las pacientes se les realizó una historia clínica completa, previa autorización mediante un consentimiento informado, las variables empleadas en este estudio fueron edad, edad gestacional, antecedente personal de preeclampsia, número de partos y el tipo de parto durante este ingreso. El diagnóstico de preeclampsia se realizó basado en la presión arterial (presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg, en 2 mediciones con 6 horas de diferencia tras la semana 20 de gestación sin hipertensión previa, así como la presencia de proteinuria ≥ 300 mg/dL en mediciones orina durante 24 horas¹³.

Desde el punto de vista de análisis de laboratorio, durante el ingreso hospitalario a cada paciente se le extrajo 5 mL de sangre de la región antecubital con una jeringa desechable, siendo recolectada en un tubo con anticoagulante EDTA para determinación de conteo de glóbulos blancos. La hematología completa se procesó mediante el método de citometría de flujo a través de un autoanalizador Mindray BC300. El INL se clasificó en bajo ($< 4,1$) y alto ($\geq 4,1$)¹⁴.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas. La normalidad de las variables cuantitativas se determinó mediante la prueba Kolmogorov-Smirnov, aquellas con distribución normal se expresaron en Medias \pm Desviación Estándar y aquellas con distribución no normal fueron expresadas en Medianas (Rango). Los datos fueron analizados en el programa SPSS versión 20.

La sensibilidad se determinó mediante la ecuación: $\text{Sensibilidad} = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FN})$; donde, VP: Verdadero positivo y FN: Falso Negativo. La especificidad se calculó mediante la ecuación: $\text{Especificidad} = \text{VN} / (\text{VN} + \text{FP})$; donde, VN: Verdadero negativo y FP: Falso Positivo. El cálculo del valor predictivo positivo (VPP) se calculó con la ecuación: $\text{VPP} = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FP})$; donde, VPP: Verdadero predictivo positivo, VP: Verdadero positivo y FP: Falso positivo. El cálculo del valor predictivo negativo (VPN) se calculó con la ecuación: $\text{VPN} = \text{VN} / (\text{VN} + \text{FN})$; donde, VPN: Verdadero predictivo negativo, VN: Verdadero negativo, FN: Falso negativo.

Resultados

En total se evaluaron 110 pacientes con preeclampsia y 177 pacientes controles, entre las características clínicas el parto por cesárea fue más frecuente en las pacientes preeclámplicas [Controles: 23% (n=41) vs Pacientes con preeclampsia: 46% (n=51)], en cuanto a la paridad, las primíparas tuvieron mayor frecuencia de preeclampsia [Controles: 40% (n=71) vs

Pacientes con preeclampsia: 52% (n=57)], y el antecedente de preeclampsia también mostró diferencias en los porcentajes [Controles: 1% (n=2) vs Pacientes con preeclampsia: 9% (n=10)], las pacientes con preeclampsia además mostraron un mayor promedio de edad, semanas de edad gestacional, conteo de neutrófilos e INL (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas de las gestantes hospitalizadas según presencia de preeclampsia. Hospital General Latacunga, 2018.

	Sin Preeclampsia		Con Preeclampsia	
	n	%	n	%
Tipo de parto				
Cefalo-Vaginal	136	77	59	54
Cesárea	41	23	51	46
Paridad				
Primípara	71	40	57	52
Múltipara	53	30	48	44
Gran Múltipara	53	30	5	4
Preeclampsia anterior				
No	175	99	100	91
Si	2	1	10	9
Edad (años) Mediana (rango)	21	(13-43)	23	(14-44)
Edad Gestacional (semanas) Mediana (rango)	37,9	(30-41,6)	38,4	(31-41,5)
Conteo de neutrófilos (x10³/mm³) Media±DE	6,5	0,9	7,6	0,6
Conteo de linfocitos (x10³/mm³) Media±DE	2,5	0,8	1,6	0,4
Índice neutrófilos/linfocitos Media±DE	3,0	0,4	4,9	1,2
Total	177	100	110	100

DE: Desviación Estándar

La Tabla 2 muestra la distribución de pacientes según la presencia de preeclampsia y el INL, el cual muestra una sensibilidad: 83,6%; especificidad: 83,1%; VPP: 75,4%; VPN: 89,1%.

Tabla 2. Sensibilidad y Especificidad del Índice Neutrófilos/Linfocitos para preeclampsia. Hospital General Latacunga, 2018.

	Sin Preeclampsia		Con Preeclampsia		Total	
	n	%	n	%	n	%
Índice Neutrófilos/Linfocitos						
<4,1	147	83,1	18	16,4	165	57,5
S4,1	30	16,9	92	83,6	122	42,5
Total	177	100	110	100	187	100

Sensibilidad: 83,6%

Especificidad: 83,1%

Valor Predictivo Positivo: 75,4%

Valor Predictivo Negativo: 89,1%

Discusión

Este análisis caso control muestra la capacidad diagnóstica del INL para preeclampsia en pacientes gestantes del Hospital General de Latacunga durante el año 2018, un motivo frecuente de morbi-mortalidad en nuestra localidad cuya identificación temprana permitiría un abordaje diagnóstico terapéutico oportuno.

Inicialmente es importante mencionar que las gestantes preeclámpicas mostraron una mayor frecuencia de parto por cesárea, madres nulíparas y antecedente de preeclampsia, mientras que la edad materna y la edad gestacional no fue diferente a la mostrada por las gestantes sanas. Estos hallazgos difieren de los mostrados por Campo y Rangel en un reporte caso control en la Clínica Universitaria Colombia, que evidenció únicamente diferencias en la edad gestacional entre gestantes sanas y enfermas¹⁵.

Al evaluar los valores del INL, al igual que en nuestro estudio numerosos reportes han demostrado un promedio superior en gestantes con preeclampsia, Kurtoglu et al., reportaron un valor de 4,7 (1,1-39,6) en este grupo en una población de Turquía¹⁶; mientras que Gogoi et al., mostraron un valor de 6,8±7,6 en gestantes de India¹⁷. Por su parte, los resultados evidenciados en el estudio en la Clínica Universitaria Colombia¹⁵ y los mostrados por Mannaerts et al., en una población belga, no muestran diferencias en los promedios de INL entre preeclámpicas y gestantes sanas, este último específicamente en mediciones antes de las 20 semanas de gestación¹⁸.

En cuanto a la capacidad diagnóstica del INL para preeclampsia, empleando un punto de corte de 4,1 los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN fueron similares a los mostrados por Oylumlu et al.¹⁴, en un estudio caso control en pacientes de Turquía con un punto de corte igual (>4,1). Mientras que Huaman en un reporte retrospectivo en gestantes peruanas, utilizando un punto de corte para INL de 4 observó valores de sensibilidad (95,45%), especificidad (98,0%) y predictivos (positivo: 97,67%; negativo: 96,15%) más elevados¹⁹. Por otra parte, Reyna-Villasmil et al.²⁰, en un análisis caso control de gestantes de Maracaibo (Venezuela) determinaron un punto de corte de INL más bajo^{3,4} con valores de sensibilidad (92,2%), especificidad (87,8%) y valores predictivos (positivo: 88,3%; negativo: 91,9%) también más altos.

Estos hallazgos podrían estar relacionados al potencial papel que juegan los neutrófilos en los fenómenos de inflamación y disfunción vascular característicos de la preeclampsia, asociado a una mayor secreción de citocinas, especies reactivas de oxígeno y tromboxano²¹. De hecho, el INL ya ha sido relacionado al pronóstico de condiciones clínicas que cursan con inflamación de bajo grado como las enfermedades vasculares y distintos tipos de cáncer^{15,16}. En este sentido, Zheng et al.²⁴, han mostrado en un reciente meta-análisis que incluyó 7 estudios que evaluaron la precisión diagnóstica para preeclampsia del INL, una alta sensibilidad, pero baja especificidad de este biomarcador. No obstante, entre los es-

tudios incluidos no se encontraron análisis de Latinoamérica, una región donde las pruebas diagnósticas a bajo costo son esenciales debido a las dificultades económicas existentes.

Entre las limitaciones de nuestro estudio se encuentra el diseño transversal que imposibilita establecer causalidad entre el INL y la presencia de preeclampsia, la ausencia de evaluación de otras características epidemiológicas en los grupos de gestantes evaluadas y la determinación de un punto de corte propio para nuestra región; aspectos que deben ser considerados en próximas investigaciones.

Conclusión

El INL es un biomarcador inflamatorio que se encuentra más elevado en gestantes con preeclampsia en comparación con las normotensas, además muestra altos valores de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de preeclampsia en gestantes ingresadas del Hospital General de Latacunga, Ecuador. Por lo cual podría constituir una herramienta para la identificación de estas pacientes o ser incluido en sus criterios diagnósticos.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y eclampsia [Internet]. 2014 [citado 15 de junio de 2020]. Disponible en: <https://bit.ly/2yakygw>
2. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC). Principales Causas de Muerte Materna Ecuador. Anuario de Estadísticas Vitales: Nacimientos y Defunciones [Internet]. 2011 [citado 15 de junio de 2020]. Disponible en: <https://bit.ly/1o6OlsJ>
3. Gómez L. Actualización en la fisiopatología de la preeclampsia. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. 2014;60(4):321-32.
4. Taylor EB, Sasser JM. Natural killer cells and T lymphocytes in pregnancy and pre-eclampsia. *Clin Sci*. 15 de diciembre de 2017;131(24):2911-7.
5. Camacho K, Ventura E, Zárate A, Hernández M. Utilidad de los biomarcadores séricos involucrados en la fisiopatología de la preeclampsia como predictores tempranos de diagnóstico. *Perinatología y Reproducción Humana*. 2018;32(1):39-42.
6. Allauca Cali A, Bermudez V, Rojas J. Complicaciones obstétricas y perinatales en embarazadas con diabetes gestacional, pre-eclampsia severa o ambas, en el Hospital Enrique C. Sotomayor, Guayaquil - Ecuador. *Diabetes Internacional*. 2014;6(1):1-9.
7. Espinoza Diaz CI, Neira Borja JE, Morocho Zambrano A de los Á, Falconez Cobeña KA, Freire Wong ME, Córdova Vivas MP, et al. Características clínicas y complicaciones asociadas a preeclampsia y eclampsia en pacientes del Hospital General del Norte de Guayaquil IESS Los Ceibos. *Latinoamericana de Hipertensión*. 2019;14(2):201-4.
8. Guamán Cajilema JP, Padilla Ortíz AA. Utilidad de la microalbuminuria en la detección precoz de preeclampsia. *Latinoamericana de Hipertensión*. 2017;12(5):104-8.
9. López Abril AC, Cordero Jaramillo C, Salazar Torres ZK, Ochoa Bravo AC, Espinosa Martín L, Aspiazú Hinojosa KA, et al. Validación

- de la hiperuricemia para predicción de preeclampsia. *AVFT – Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2018;37(3):314-8.
10. Quezada Galindo JL, Garay García LM, Molina Merchán ÁA, Auquilla Guzmán RB, Cárdenas Ramones DR, Montero Cárdenas MJ, et al. Trastornos hipertensivos y utilidad del score MAMÁ y score MACAS en gestantes mestizas y de etnia SHUAR. *AVFT – Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2019;38(3):325-32.
11. Solís Vilacrés E, Añez RJ, Rojas J, Bermúdez V. Factores de riesgo neonatal en pacientes preeclámpicas en Maternidad Enrique C. Sotomayor. *Síndrome Cardiometabólico*. 2014;4(1):1-9.
12. Vélez R, Solís Villacrés E, Bermúdez V, Jiménez Abad ME, Espinoza Díaz CI, Morocho Zambrano A de los Á, et al. Punto de corte de circunferencia braquial media: importancia obstétrica y neonatal. *Latinoamericana de Hipertensión*. 2017;12(4):141-8.
13. ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol*. enero de 2002;99(1):159-67.
14. Oylumlu M, Ozler A, Yildiz A, Oylumlu M, Acet H, Polat N, et al. New inflammatory markers in pre-eclampsia: echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio. *Clin Exp Hypertens*. 2014;36(7):503-7.
15. Campo J, Rangel V. Índices Neutrófilos/Linfocitos y Plaquetas/Linfocitos como Predictores de Preeclampsia en la Clínica Universitaria Colombia. Protocolo de investigación para el título de Especialista en Ginecología y Obstetricia. Bogotá; 2018.
16. Kurtoglu E, Kokcu A, Celik H, Tosun M, Malatyalioglu E. May ratio of neutrophil to lymphocyte be useful in predicting the risk of developing preeclampsia? A pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. enero de 2015;28(1):97-9.
17. Gogoi P, Sinha P, Gupta B, Fimal P, Rajaram S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet indices in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. enero de 2019;144(1):16-20.
18. Mannaerts D, Heyvaert S, De Cordt C, Macken C, Loos C, Jacquemyn Y. Are neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), and/or mean platelet volume (MPV) clinically useful as predictive parameters for preeclampsia? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 3 de mayo de 2019;32(9):1412-9.
19. Huaman M. Valor predictivo del índice neutrófilo/linfocito en preeclampsia en el Hospital Regional de Ayacucho Septiembre – Diciembre 2017. Tesis para optar al título profesional de: Médico Cirujano. [Perú]: Universidad Nacional del Altiplano - Puno; 2017.
20. Reyna-Villasmil E, Mejía-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Torres-Cepeda D. Utilidad diagnóstica de la relación neutrófilos/linfocitos en embarazadas con preeclampsia. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*. 2018;83(3):257 – 265.
21. Bachawaty T, Washington S, Walsh S. Neutrophil expression of cyclooxygenase 2 in preeclampsia. *Reprod Sci*. 2010;17(5):465-70.
22. Yu S, Arima H, Bertmar C, Clarke S, Herkes G, Krause M. Neutrophil to lymphocyte ratio and early clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2018;387:115-8.
23. Guthrie G, Charles K, Campbell S, Roxburgh D, Horgan P, McMillan D, et al. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(1):218–30.
24. Zheng W, Zhan J, Chen A, Ma H, Yang H, Maharjan R. Diagnostic value of neutrophil-lymphocyte ratio in preeclampsia: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(51):e18496.

Metformina: más allá de la diabetes mellitus

Metformin: beyond diabetes mellitus

Cristóbal Espinoza Díaz, MD^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, John Vallejo Salazar, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-7752-5644>, Anabel Albarraín Anchundia, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-3993-6266>, Andrea Dávalos Montenegro, MD¹ <https://orcid.org/0000-0001-8180-928X>, Zully Muñoz Altamirano, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-6002-7171>, Jhonnatan Jumbo Molina, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-8139-7534>, Jessica Paneluisa Maigua, MD¹ <https://orcid.org/0000-0003-0592-8871>, Ximena Guevara Lascano, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-3075-2882>, Washington Vargas Vargas, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-7738-3332>

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Proyecto de investigación: "Abordaje interdisciplinario en el diagnóstico, monitorización y tratamiento de la diabetes en América Latina y el Caribe".

²Maestrante en epidemiología. Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Cristóbal Espinoza Díaz, MD. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". CLEESS- Sede Ecuador. Teléfono: 0987714626 Correo electrónico: cristocristocristobal@hotmail.com

Recibido: 28/05/2020

Aceptado: 15/06/2020

Publicado: 07/07/2020

Resumen

En los últimos 60 años, la metformina ha sido un bastión firmemente establecido en el tratamiento de la diabetes mellitus (DM), con la gran mayoría de los pacientes con esta patología consumiendo este fármaco. La metformina es prominente por sus efectos anti-hiperglicemiantes y sensibilizadores a la insulina, actuando fundamentalmente a través de la inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial y la activación de la vía de la AMPK. Aunque estos son los mecanismos de acción más destacados de la metformina, se han descrito numerosos otros efectos con impactos significativos no sólo en la DM, sino también en varias enfermedades, como el cáncer y enfermedades neurodegenerativas, entre otras. En esta revisión se describen los hallazgos relacionados con el uso de metformina en estas patologías y sus mecanismos de acción relacionados. Los efectos antineoplásicos de la metformina están vinculados con la activación de la AMPK, junto con la inhibición de mTORC1, las Rag GTPasas, el HIF-1 y la UPR, alterando el metabolismo energético de las células, lo cual desfavorece su supervivencia y promueve la apoptosis en las células tumorales. Por otro lado, la metformina podría tener un potencial efecto de neuroprotección y de potenciación cognitiva. Los mecanismos propuestos se enfocan en cambios en el metabolismo de la proteína tau y en la producción de proteína β amiloide, además de modulación de la neuroinflamación y el estrés oxidativo en el microambiente neuronal. Aunque el porvenir de la metformina parece ser prometedor, la evidencia clínica no es concluyente para su uso en el cáncer o las enfermedades neurodegenerativas; aunque existen esperanzas de ampliar sus indicaciones en un futuro no tan lejano.

Palabras clave: Metformina, AMPK, cáncer, neurodegeneración.

Abstract

In the last 60 years, metformin has been a firmly established hallmark in the treatment of diabetes mellitus (DM), with the majority of patients with this disease consuming this drug. Metformin is prominent for its anti-hyperglycemic and insulin sensitizing effects, acting fundamentally via inhibition of the mitochondrial respiratory chain and the activation of the AMPK pathway. Although these are the most notorious mechanisms of action of metformin, various effects have been described, with an important impact not only on DM, but also on disorders such as cancer and neurodegenerative diseases, among others. This review describes current findings related to metformin use in these disorders and the relevant mechanisms of action. The anti-neoplastic effects of metformin are related with AMPK activation along with inhibition of mTORC1, Rag GTPases, HIF-1, and UPR, disrupting cellular energetic metabolism, which hampers their survival and promotes apoptosis. On the other hand, metformin may have a potential neuroprotective effect, as well as an influence on cognitive potentiation. The proposed mechanisms focus on changes in the metabolism of tau protein and the production of β amyloid, as well as modulation of neuroinflammation and oxidative stress in the neuronal microenvironment. Although the future of metformin is promising, clinical evidence remains inconclusive for its use in cancer or neurodegenerative diseases; yet hopes are abundant for extending its indications in the near future.

Keywords: Metformin, AMPK, cancer, neurodegeneration.

En un mundo donde la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representa una de las enfermedades crónicas no transmisibles con mayor índice de morbimortalidad a nivel mundial¹ es de esperar que los enfoques actuales en investigación estén orientados al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para el manejo de esta enfermedad²⁻⁸. No obstante, en los últimos 60 años, la metformina ha sido un bastión firmemente establecido en el tratamiento de estos pacientes⁹. Su relación de riesgos y beneficios es notoriamente bondadosa, y actualmente es considerada el tratamiento de primera línea para la DM2 en una multitud de escenarios clínicos¹⁰. De hecho, alrededor de 84% de los pacientes diagnosticados con DM2 reciben metformina¹¹.

La metformina es un derivado sintético de la galegina, compuesto natural extraído de la *Galega officinalis*. Estructuralmente, la metformina está compuesta por dos moléculas de guanidina con sustituciones adicionales, por lo que entra dentro del grupo de las biguanidas¹². Con respecto a su farmacocinética, posterior a su administración por vía oral cerca del 70% es absorbido en el intestino, con el resto siendo excretado en las heces¹³. Finalmente, la metformina se excreta en la orina sin sufrir cambios¹⁴. Investigaciones con tomografía por emisión de positrones (TEP) han demostrado que posterior a su administración, la metformina tiende a concentrarse en hígado, riñón, intestino y vejiga, destacando así los órganos diana de este medicamento, salvo por el último, que refleja la vía de eliminación¹⁵.

Incluso después de 60 años, no todos los mecanismos de acción de la metformina han sido dilucidados, pero convencionalmente se describe como un anti-hiperglicemiante y como sensibilizador a la insulina¹⁶. Esto ocurre a través de su captación en el tejido hepático por el transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1), debido a su carga positiva la molécula se acumula en la célula y subsecuentemente en la mitocondria, donde inhibe el complejo I¹⁷. Esto resulta en menor producción de ATP, generando una desviación de los índices ATP:ADP y ATP:AMP, lo cual activa la vía de la AMPK¹⁸. Además, estos cambios reducen la gluconeogénesis por inhibición de la fructosa-1,6-bisfosfatasa¹⁹; además de inhibición de la adenilato ciclasa, disminuyendo las concentraciones intracelulares de AMPc²⁰. Estos fenómenos de señalización implican la fosforilación de las proteínas ACC1 y ACC2, inhibiendo la síntesis hepática de lípidos y promoviendo su oxidación, lo cual se traduce en una reducción de los depósitos hepáticos de grasa y una mejoría en la señalización insulínica²¹.

Aunque estos son los mecanismos de acción más destacados de la metformina, se han descrito numerosos efectos con impactos significativos no sólo en la DM2, sino también varias enfermedades como el cáncer y enfermedades neurodegenerativas, entre otras²². El enfoque de esta revisión será describir los hallazgos del uso de metformina en otras patologías y sus mecanismos de acción relacionados.

Metformina: Efecto antitumoral

A pesar de su extenso uso por casi medio siglo, no fue hasta 2001 que se estimó la posibilidad de utilizar la metformina como agente antitumoral. Esto surge de hallazgos experimentales en animales. En este contexto, el estudio de Schneider y cols. es emblemático, consistió en dos grupos de hámsteres sujetos a dietas altas en grasas, a un grupo se le administró metformina en el agua y el otro sirvió de control. Posteriormente, los animales fueron tratados con N-nitrosobis(2-oxopropil)-amina, un carcinógeno pancreático por 42 semanas. Se observó que la mitad de los hámsteres del grupo control desarrollaron lesiones malignas, mientras que los hámsteres del grupo al que se le administró metformina no desarrollaron lesiones malignas en absoluto²³. Desde entonces, son numerosos los estudios que han tomado como objetivo investigar los efectos de la metformina en torno al cáncer, en su mayoría arrojando resultados positivos. Por ejemplo, en un estudio amplio de casos-controles realizado en Escocia, se reportó la disminución del riesgo de cáncer en pacientes que toman metformina, en cualquier dosis, en comparación con aquellos que no la toman²⁴. Si bien también existen reportes ambiguos o desfavorables con respecto a la utilización de la metformina en el cáncer^{25,19}, la situación actual en la investigación biomédica concerniente a este tema es alentadora, y debería esclarecer estos aspectos en el futuro cercano.

Los mecanismos involucrados en la actividad antitumoral se relacionan con el metabolismo energético de las células. Naturalmente, el efecto de interrupción en la cadena respiratoria tiene un impacto en la cadena abajo al activar la AMPK, cuyo fin último es la preservación de energía a expensas del crecimiento y la proliferación celular²⁷; especialmente al fosforilar al complejo de esclerosis tuberosa 2 (TSC2), lo cual inhibe la actividad de mTORC1 y se traduce en la disminución de la síntesis proteica y el crecimiento celular (x). De igual manera, la metformina es capaz de suprimir la actividad de Rag GTPasas y por tanto inhibir el mTORC1 (28). Otros estudios sugieren que la presencia de mTOR es necesaria para la expresión y actividad del factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1), un regulador importante que activa genes vinculados con la adaptación celular a medios hipóxicos, una característica notoria del microambiente tumoral²⁹. Otra interesante actividad antitumoral es la capacidad de prevenir la actividad de la respuesta a proteínas mal plegadas (UPR, *unfolded protein response*), la cual es indispensable para situaciones de estrés celular en donde su activación conlleva a la resolución de la situación y la supervivencia de la célula, aumentando su capacidad para plegar proteínas a través de chaperonas³⁰. La metformina es capaz de inhibir la actividad de la vía UPR en situaciones de estrés, favoreciendo la precipitación de la apoptosis en las células tumorales³¹.

Finalmente, de forma indirecta, la metformina puede atenuar el ambiente carcinogénico al disminuir los niveles de glucosa disponibles³², molécula indispensable para el crecimiento tumoral. Además, también disminuye los niveles circulantes de insulina y de IGF-1, los cuales pueden actuar como estimuladores de la supervivencia celular³³. Por ende, el uso de

metformina disminuye la disponibilidad de múltiples sustratos participes en el cáncer³⁴.

Metformina y neuroprotección

Tomando un enfoque más específico, la DM2 *per se* está asociada a la aparición de deterioro cognitivo, e igualmente predispone a que un daño cognitivo leve evolucione a un trastorno neurocognitivo propiamente, en particular de etiología vascular o por enfermedad de Alzheimer (EA)³⁵. Los eventos inherentes a la DM2 como la hiperglicemia y la hiperinsulinemia han sido estrechamente asociados con la fisiopatología de la EA³⁶, de manera exacerbada en presencia de disfunción en la microvasculatura³⁷. Esta relación parece ser bidireccional, ya que existen reportes de que los pacientes con EA tienen mayor riesgo de desarrollar DM2 o intolerancia a la glucosa³⁸. En suma, estas evidencias sugieren la posibilidad de que existan vías comunes que participen en ambas enfermedades.

Los resultados de varios ensayos clínicos sugieren que la metformina podría tener un potencial efecto de neuroprotección y de potenciamiento cognitivo. Un estudio en Singapur realizado por Ng y colaboradores encontró que el tratamiento con metformina a largo plazo durante 6 años o más en pacientes con DM2 disminuyó significativamente el riesgo de daño cognitivo tanto en el análisis longitudinal como en el análisis transversal, con OR de 0.30 y 0.27, respectivamente³⁹. Otros estudios sugieren que el efecto protector de la metformina podría estar circunscrito a las esferas de comunicación verbal, memoria de trabajo y otras funciones ejecutoras⁴⁰. Además, en un estudio caso-controles con casi 190.000 individuos, la tasa de incidencia de demencia en aquellos que recibían metformina era significativamente menor que en aquellos que no la tomaron (27,79 por cada 1000 vs 31,58 por cada 1000)⁴¹. Por el contrario, un meta análisis que incluyó 544,093 individuos evaluó el riesgo de la aparición de demencia en individuos que consumían metformina, los resultados arrojaron que el riesgo relativo (RR) era menor en aquellos que tomaron metformina, pero estos hallazgos no fueron significativos ($p=0,064$)⁴². Consecuentemente, algunos estudios reportan discrepancias al punto de sugerir incluso que la metformina aumenta el riesgo de que aparezca daño cognitivo, que aparentemente desaparecía al administrar conjuntamente calcio y vitamina B12⁴³. Por último, en otro estudio caso-control se reportó que el uso prolongado de metformina estaba asociado con un ligero aumento en el riesgo de EA (OR=1,71)⁴⁴.

La gran mayoría de los esfuerzos en tratar de explicar el efecto neuroprotector de la metformina se enfocan en la proteína tau y en la producción de proteína β amiloide (A β)⁴⁵. La metformina actúa a nivel central activando la vía de señalización AMPK, cuya desregulación está asociada con varios procesos de neuroinflamación⁴⁶. Además, la activación de AMPK está asociada con la inhibición de producción de A β y con la inhibición de la fosforilación de la proteína tau⁴⁷. También se han sugerido vías alternas como la activación de las vías de señalización de las proteínas fosfatasa 2A (PP2A), lo que se traduce en una reducción de la fosforilación de la proteína tau⁴⁵.

Otro aspecto a considerar es que la activación de la AMPK inhibe la actividad de la NAD(P)H oxidasa, lo que es igual a una menor producción de radicales libres, esto sumado al efecto de enlentecimiento de la fosforilación oxidativa por inhibición del complejo I, resultando en un equilibrio redox inclinado hacia el extremo antioxidativo⁴⁸, esta disminución en los niveles de especies reactivas de oxígeno (ERO) indirectamente induce biogénesis mitocondrial⁴⁹. Esto está estrechamente relacionado con la actividad de mTOR, ya que este último también es inhibido por los efectos cadena debajo de la metformina, lo que resulta en la activación de genes implicados en la biogénesis mitocondrial y en la autofagia⁵⁰.

Dentro de los mecanismos emergentes en la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas está la neuroinflamación, una respuesta por parte de la microglía y otros tipos de células ante la presencia de proteínas mal plegadas o la ubicación aberrante de ácidos nucleicos⁵¹. Este proceso polariza la microglía hacia un fenotipo M1 cuyo perfil de secreción proinflamatorio es deletéreo para varios tipos de células en el sistema nervioso central⁵². Esta microglía activada es capaz de inducir la expresión de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), con un subsecuente aumento en la producción de óxido nítrico, en asociación con neurotoxicidad⁵³. Además, la microglía activada también es capaz de inducir la fosforilación de la proteína tau mediante los receptores para IL-1 β ⁵⁴. La metformina incide en este nivel inhibiendo la vía de señalización del NF- κ B en diferentes células, disminuyendo la secreción de citocinas proinflamatorias⁵⁵. Un estudio en modelos animales demostró que la metformina reduce los niveles de marcadores inflamatorios como el Iba1, al igual que los niveles de citocinas proinflamatorias como el TNF α , IL-1 β y también de iNOS a nivel de la sustancia negra pars compacta⁵⁶.

De forma innovadora, existen estudios que van un paso más allá de la neuroprotección y se adentran en la neurodegeneración. Se ha descrito que el uso de metformina mejora la recuperación locomotriz posterior a una lesión espinal traumática (LET) por su participación en la modulación del estrés oxidativo y mecanismos citoprotectores como la autofagia^{50,51}. Además, se ha visto que la metformina puede proteger contra la apoptosis neuronal inducida por la lesión cerebral hipóxico-isquémica⁵⁹. Un estudio reciente en un modelo murino demostró que el uso de metformina en el contexto de una LET disminuye drásticamente el daño a la médula, y además mejora la recuperación funcional posterior. Esto parece ser debido a la promoción de la regeneración axonal a través de la estabilización de microtúbulos, y por reducción de la apoptosis neuronal y supresión del estrés oxidativo que rodea el ambiente de la lesión⁶⁰.

Conclusión

No queda duda que la metformina después de tanto tiempo sigue dando material para estudiar e investigar. Si bien la evidencia preclínica y clínica muestra vertientes divergentes, ésta generalmente se inclina al extremo positivo de la ba-

lanza. Sin embargo, aún es importante profundizar la investigación con respecto a los efectos de la metformina tanto en neuroprotección como en cáncer. De igual manera, en la actualidad también se encuentran bajo estudio sus posibles efectos en otras esferas como la enfermedad cardiovascular, la regeneración de células pancreáticas y la modulación de la microbiota intestinal, entre otras. El porvenir de la metformina parece ser prometedor, pero hasta el momento las indicaciones terapéuticas se restringen a la diabetes mellitus con la esperanza de ampliarse en un futuro no tan lejano.

Referencias

- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843.
- Carpio Duran AL, Duran Medina MF, Andrade Valdivieso MR, Espinoza Dunn MA, Rodas Torres WP, Abad Barrera LN, et al. Terapia incretinomimética: evidencia clínica de la eficacia de los agonistas del GLP-1R y sus efectos cardio-protectores. *Latinoam Hipertens.* 2018;13(4):400-15.
- Maestre C, Tiso D'Orazio G, Contreras F. Relación entre hemoglobina glicosilada y descompensación en pacientes diabéticos tipo 2. *Diabetes Int.* 2011;3(1):17-25.
- Espinoza Diaz C, Basantes Herrera S, Toala Guerrero J, Barrera Quilligana P, Chiluisa Vaca P, Sánchez Centeno P, et al. Explorando nuevas opciones farmacológicas en el tratamiento de la diabetes mellitus. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter.* 2019;38(6):754-7.
- Dávila LA, Escobar Contreras MC, Durán Agüero S, Céspedes Nava V, Guerrero-Wyss M, De Assis Costa J, et al. Glycemic Index Trends and Clinical Implications: Where Are We Going? *Latinoam Hipertens.* 2018;13(6):621-9.
- Pérez Miranda PJ, Torres Palacios LP, Chasiliquin Cueva JL, Hernández Avilés GA, Bustillos Maldonado EI, Espinosa Moya JI, et al. Rol de la metformina en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional: situación actual. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter.* 2019;38(2):234-9.
- Velásquez Z. E, Valencia B, Contreras F. Educación Diabetológica. *Diabetes Int.* 2011;3(1):4-7.
- Ortiz R, Garcés Ortega JP, Narváez Pilco VF, Rodríguez Torres DA, Maldonado Piña JE, Olivar LC, et al. Efectos pleiotrópicos de los inhibidores del SGLT-2 en la salud cardiometabólica de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Síndr Cardiometabólico.* 2018;8(1):27-42.
- Marshall SM. 60 years of metformin use: a glance at the past and a look to the future. *Diabetologia.* 2017;60(9):1561-5.
- American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Supplement 1):S98-110.
- Sharma M, Nazareth I, Petersen I. Trends in incidence, prevalence and prescribing in type 2 diabetes mellitus between 2000 and 2013 in primary care: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2016;6(1):e010210.
- Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, et al. Clinical Pharmacokinetics of Metformin. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(2):81-98.
- Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JHB. Metformin and the intestine. *Diabetologia.* 2008;51(8):1552-3.
- Gong L, Goswami S, Giacomini KM, Altman RB, Klein TE. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics.* 2012;22(11):820-7.
- Gormsen LC, Sundelin EI, Jensen JB, Vendelbo MH, Jakobsen S, Munk OL, et al. In Vivo Imaging of Human 11C-Metformin in Peripheral Organs: Dosimetry, Biodistribution, and Kinetic Analyses. *J Nucl Med.* 2016;57(12):1920-6.
- Bjornstad P, Schäfer M, Truong U, Cree-Green M, Pyle L, Baumgartner A, et al. Metformin Improves Insulin Sensitivity and Vascular Health in Youth With Type 1 Diabetes Mellitus: Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 2018;138(25):2895-907.
- Bridges HR, Jones AJY, Pollak MN, Hirst J. Effects of metformin and other biguanides on oxidative phosphorylation in mitochondria. *Biochem J.* 2014;462(3):475-87.
- Hawley SA, Ross FA, Chevztzoff C, Green KA, Evans A, Fogarty S, et al. Use of Cells Expressing y Subunit Variants to Identify Diverse Mechanisms of AMPK Activation. *Cell Metab.* 2010;11(6):554-65.
- Foretz M, Hébrard S, Leclerc J, Zarrinpashneh E, Soty M, Mithieux G, et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. *J Clin Invest.* 2010;120(7):2355-69.
- Miller RA, Chu Q, Xie J, Foretz M, Viollet B, Birnbaum MJ. Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP. *Nature.* 2013;494(7436):256-60.
- Fullerton MD, Galic S, Marcinko K, Sikkema S, Pulinilkunnit T, Chen Z-P, et al. Single phosphorylation sites in Acc1 and Acc2 regulate lipid homeostasis and the insulin-sensitizing effects of metformin. *Nat Med.* 2013;19(12):1649-54.
- Bost F, Rena G, Viollet B. Editorial: Metformin: Beyond Diabetes. *Front Endocrinol.* 2019;10:851.
- Schneider MB, Matsuzaki H, Haorah J, Ulrich A, Standop J, Ding XZ, et al. Prevention of pancreatic cancer induction in hamsters by metformin. *Gastroenterology.* 2001;120(5):1263-70.
- Evans JMM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ.* 4 de junio de 2005;330(7503):1304-5.
- Lega IC, Austin PC, Gruneir A, Goodwin PJ, Rochon PA, Lipscombe LL. Association between metformin therapy and mortality after breast cancer: a population-based study. *Diabetes Care.* 2013;36(10):3018-26.
- Mazzone PJ, Rai H, Beukemann M, Xu M, Jain A, Sasidhar M. The effect of metformin and thiazolidinedione use on lung cancer in diabetics. *BMC Cancer.* 2012;12:410.
- Villanueva-Paz M, Cotán D, Garrido-Maraver J, Oropesa-Ávila M, de la Mata M, Delgado-Pavón A, et al. AMPK Regulation of Cell Growth, Apoptosis, Autophagy, and Bioenergetics. *Exp Suppl.* 2012. 2016;107:45-71.
- Kalender A, Selvaraj A, Kim SY, Gulati P, Brúlé S, Viollet B, et al. Metformin, Independent of AMPK, Inhibits mTORC1 in a Rag GT-Pase-Dependent Manner. *Cell Metab.* 2010;11(5):390-401.
- Sakamoto T, Weng JS, Hara T, Yoshino S, Kozuka-Hata H, Oyama M, et al. Hypoxia-inducible factor 1 regulation through cross talk between mTOR and MT1-MMP. *Mol Cell Biol.* 2014;34(1):30-42.
- Hsu S-K, Chiu C-C, Dahms H-U, Chou C-K, Cheng C-M, Chang

W-T, et al. Unfolded Protein Response (UPR) in Survival, Dormancy, Immunosuppression, Metastasis, and Treatments of Cancer Cells. *Int J Mol Sci.* 2019;20(10):2518.

31. Saito S, Furuno A, Sakurai J, Sakamoto A, Park H-R, Shin-ya K, et al. Chemical Genomics Identifies the Unfolded Protein Response as a Target for Selective Cancer Cell Killing during Glucose Deprivation. *Cancer Res.* 2009;69(10):4225-34.
32. Morales DR, Morris AD. Metformin in Cancer Treatment and Prevention. *Annu Rev Med.* 2015;66(1):17-29.
33. Draznin B. Mechanism of the mitogenic influence of hyperinsulinemia. *Diabetol Metab Syndr.* 2011;3(1):10.
34. Dowling RJO, Niraula S, Stambolic V, Goodwin PJ. Metformin in cancer: translational challenges. *J Mol Endocrinol.* junio de 2012;48(3):R31-43.
35. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable Predictors of Dementia in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry.* 2015;172(4):323-34.
36. Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, Hata J, Fujimi K, Matsui Y, et al. Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: The Hisayama Study. *Neurology.* 2010;75(9):764-70.
37. Barbagallo M, Dominguez LJ. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *World J Diabetes.* 2014;5(6):889-93.
38. Turner R, Craft S, Aisen P. P1-347: Individuals with Alzheimer's disease exhibit a high prevalence of undiagnosed impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Alzheimers Dement.* 2013;9:P284-5.
39. Ng TP, Feng L, Yap KB, Lee TS, Tan CH, Winblad B. Long-Term Metformin Usage and Cognitive Function among Older Adults with Diabetes. *J Alzheimers Dis.* 2014;41(1):61-8.
40. Herath PM, Cherbuin N, Eramudugolla R, Anstey KJ. The Effect of Diabetes Medication on Cognitive Function: Evidence from the PATH Through Life Study. *BioMed Res Int.* 2016;2016:1-7.
41. Heneka M, Fink A, Doblhammer G. Effect of pioglitazone medication on the incidence of dementia. *Ann Neurol.* 2015;78:284-94.
42. Ye F, Luo Y-J, Xiao J, Yu N-W, Yi G. Impact of Insulin Sensitizers on the Incidence of Dementia: A Meta-Analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2016;41(5-6):251-60.
43. Moore EM, Mander AG, Ames D, Kotowicz MA, Carne RP, Brodaty H, et al. Increased Risk of Cognitive Impairment in Patients With Diabetes Is Associated With Metformin. *Diabetes Care.* 2013;36(10):2981-7.
44. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Metformin, Other Antidiabetic Drugs, and Risk of Alzheimer's Disease: A Population-Based Case-Control Study. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(5):916-21.
45. Kickstein E, Krauss S, Thornhill P, Rutschow D, Zeller R, Sharkey J, et al. Biguanide metformin acts on tau phosphorylation via mTOR/protein phosphatase 2A (PP2A) signaling. *Proc Natl Acad Sci.* 14 de diciembre de 2010;107(50):21830-5.
46. Peixoto CA, Oliveira WH de, Araújo SM da R, Nunes AKS. AMPK activation: Role in the signaling pathways of neuroinflammation and neurodegeneration. *Exp Neurol.* 2017;298:31-41.
47. Greco SJ, Sarkar S, Johnston JM, Tezapsidis N. Leptin regulates tau phosphorylation and amyloid through AMPK in neuronal cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;380(1):98-104.
48. Garg G, Singh S, Singh AK, Rizvi SI. Antiaging Effect of Metformin on Brain in Naturally Aged and Accelerated Senescence Model of Rat. *Rejuvenation Res.* 2017;20(3):173-82.
49. Bouchez C, Devin A. Mitochondrial Biogenesis and Mitochondrial Reactive Oxygen Species (ROS): A Complex Relationship Regulated by the cAMP/PKASignaling Pathway. *Cells.* 2019;8(4):287.
50. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell.* 09 de 2017;168(6):960-76.
51. Gelders G, Baekelandt V, Van der Perren A. Linking Neuroinflammation and Neurodegeneration in Parkinson's Disease. *J Immunol Res.* 2018;2018:1-12.
52. Tang Y, Le W. Differential Roles of M1 and M2 Microglia in Neurodegenerative Diseases. *Mol Neurobiol.* 2016;53(2):1181-94.
53. Garry PS, Ezra M, Rowland MJ, Westbrook J, Pattinson KTS. The role of the nitric oxide pathway in brain injury and its treatment — From bench to bedside. *Exp Neurol.* 2015;263:235-43.
54. Bhaskar K, Konerth M, Kokiko-Cochran ON, Cardona A, Ransohoff RM, Lamb BT. Regulation of tau pathology by the microglial fractalkine receptor. *Neuron.* 2010;68(1):19-31.
55. Gu J, Ye S, Wang S, Sun W, Hu Y. Metformin inhibits nuclear factor- κ B activation and inflammatory cytokines expression induced by high glucose via adenosine monophosphate-activated protein kinase activation in rat glomerular mesangial cells in vitro. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(9):1755-60.
56. Lu M, Su C, Qiao C, Bian Y, Ding J, Hu G. Metformin Prevents Dopaminergic Neuron Death in MPTP/P-Induced Mouse Model of Parkinson's Disease via Autophagy and Mitochondrial ROS Clearance. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016;19(9):pyw047.
57. Wang C, Liu C, Gao K, Zhao H, Zhou Z, Shen Z, et al. Metformin preconditioning provide neuroprotection through enhancement of autophagy and suppression of inflammation and apoptosis after spinal cord injury. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;477(4):534-40.
58. Zhang D, Xuan J, Zheng B, Zhou Y, Lin Y, Wu Y, et al. Metformin Improves Functional Recovery After Spinal Cord Injury via Autophagy Flux Stimulation. *Mol Neurobiol.* 2017;54(5):3327-41.
59. Fang M, Jiang H, Ye L, Cai C, Hu Y, Pan S, et al. Metformin treatment after the hypoxia-ischemia attenuates brain injury in newborn rats. *Oncotarget.* 2017;8(43):75308-75325.
60. Wang H, Zheng Z, Han W, Yuan Y, Li Y, Zhou K, et al. Metformin Promotes Axon Regeneration after Spinal Cord Injury through Inhibiting Oxidative Stress and Stabilizing Microtubule. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:1-20.

Síndrome de Gradenigo

a propósito de un casoclínico

Gradenigo's syndrome: a case report

Gissel Chamorro Oña, MD^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0002-5304-6761>, Carlos Chamorro Oña, MD^{1,2} <https://orcid.org/0000-0003-0340-1187>, Daniel Montachana Santana, MD¹ <https://orcid.org/0000-0001-5899-2928>, Patricia Moreta Supe, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-3078-4390>, Silvana Osorio Espin, MD¹ <https://orcid.org/0000-0001-5786-4529>, Carla Trujillo Cando, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-6732-1496>, María Valle Córdova, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-5992-2726>

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré".

²Consejo Regional de Fisiología. "Bernardo Alberto Houssay".

*Autor de correspondencia: Gissel Chamorro Oña, MD. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". CLEESS- Sede Ecuador. Teléfono: 593 98 852 6585 Correo electrónico: giss1694@gmail.com

Recibido: 28/05/2020

Aceptado: 15/06/2020

Publicado: 07/07/2020

Resumen

Se presenta el caso clínico de un paciente con una otitis media supurativa complicada, con afectación intratemporal (mastoiditis y petrositis) e intracraneal (meningitis). Cursando clínicamente con un Síndrome de Gradenigo, un cuadro clínico raro descrito por primera vez por Giuseppe Gradenigo en el año 1907 y que consiste en una petrositis apical aguda caracterizada por la triada de otorrea, dolor facial en la zona inervada por la primera rama del nervio trigémino y parálisis del VI par, todas presentes en el paciente. Este evolucionó satisfactoriamente con un manejo basado en antibiotioterapia de amplio espectro y posteriormente abordaje quirúrgico con craneotomía descompresiva más drenaje de absceso y mastoidectomía. Es importante el manejo oportuno y eficaz de la otitis media aguda para evitar complicaciones intratemporales e intracraneales incapacitantes y potencialmente mortales.

Palabras clave: Síndrome de Gradenigo, petrositis, otitis media, complicaciones.

Abstract

We present the case report of a patient with complicated suppurative otitis media, with intra-temporal (mastoiditis and petrositis) and intracranial (meningitis) involvement. Clinically, it was Gradenigo's Syndrome, a rare and serious condition first described by Giuseppe Gradenigo in 1907 consisting of acute apical petrositis characterized by the triad: otorrhea, facial pain in the area supplied by the first branch of trigeminal nerve, and VI cranial nerve paralysis, all present in this patient. He progressed satisfactorily with a management based on broad-spectrum antibiotic therapy and subsequently a surgical approach with decompressive craniotomy plus abscess drainage and mastoidectomy. Timely and effective management of acute otitis media is important to avoid disabling and life-threatening intra-temporal and intracranial complications.

Keywords: Gradenigo's Syndrome, petrositis, otitis media, complications.

Introducción

La otitis media se define como una infección del oído medio y aunque puede ocurrir a cualquier edad, se observa con mayor frecuencia entre las edades de 6 a 24 meses. Su presentación aguda puede dividirse en 5 fases: fase de tubotimpanitis, hiperémica, exudativa, supurativa y fase 5 o de perforación timpánica; su curso clínico puede ser corto, limitándose el proceso infeccioso gracias a la respuesta del sistema inmune y a la sensibilidad del germen al antibiótico utilizado, pero un pequeño número de pacientes pueden presentar complicaciones (1-5%)¹.

Tradicionalmente, estas complicaciones se han clasificado en intratemporales (mastoiditis, petrositis, laberintitis, parálisis facial) e intracraneales (meningitis, absceso subdural, extradural o cerebral, tromboflebitis de los senos venosos e hipertensión intracraneal benigna)². El Síndrome de Gradenigo es una complicación de la otitis media aguda descrito por primera vez en el año 1907 por Giuseppe Gradenigo, quien observó la coincidencia de apicitis petrosa acompañada de parálisis del VI par craneal, neuralgia del trigémino por irritación de su primera rama y otorrea³. A continuación se presenta el caso clínico de un paciente con estas manifestaciones clínicas.

Presentación del caso

Se trata de un paciente masculino de 21 años de edad, sin antecedentes clínicos de importancia quien acude a un centro asistencial de la ciudad de Tena, Ecuador; refiriendo secreción purulenta fétida por conducto auditivo derecho de aproximadamente 15 días de evolución, acompañado de cefalea hemicraneana derecha de predominio frontal que se extiende hacia hemicara derecha, de moderada intensidad y que cedía parcialmente con analgésicos comunes. Posteriormente, 1 día previo a la consulta se agrega al cuadro clínico mareo, náuseas y visión doble, síntomas que motivan acudir al centro asistencial.

Inicialmente fue ingresado en área de aislamiento con diagnóstico de infección de sistema nervioso central más otitis media supurativa crónica y se inició antibiotioterapia con

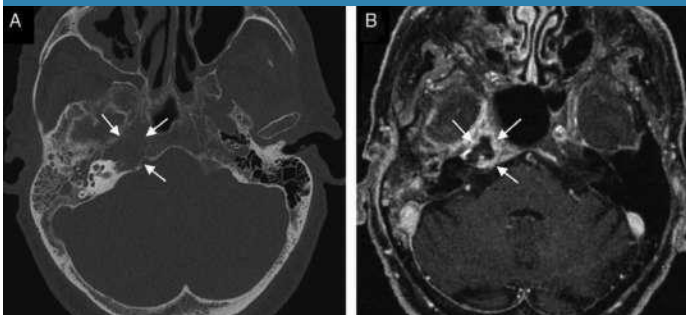
Imipenem más Vancomicina, ante la severidad del cuadro y la escasa disponibilidad de recursos es referido a un centro asistencial de mayor nivel (Hospital General Ambato del IESS).

En esta institución es valorado y se evidencia al examen físico, un paciente con facies tóxica, cuyos signos vitales fueron: presión arterial 105/60mmHg, frecuencia cardíaca 101x', frecuencia respiratoria 16x', temperatura 38°C. En la evaluación ocular se observó estrabismo convergente en el ojo derecho, con incapacidad para la abducción del globo ocular en la maniobra de seguimiento de objeto fijo. En la evaluación ORL se observó secreción purulenta amarillenta fétida por conducto auditivo externo que además mostraba importante edema en sus paredes que imposibilitaba la visualización con otoscopio. En cuello se palparon adenomegalias cervicales posteriores de 1 cm múltiples, móviles, levemente dolorosas y región mastoidea derecha dolorosa a la palpación sin signos de flogosis adicionales. Neurológicamente: consciente, orientado en 3 esferas, con funciones cerebrales superiores conservadas, pares craneales: probable afectación de las ramas I y II trigeminales (hipersensibilidad en territorios faciales correspondientes), afectación de 6to par craneal derecho. Fuerza muscular conservada. Normorrefléxico. Funciones cerebelosas conservadas. Presencia de rigidez de nuca con signos de Kerning y Brudzinsky (+). Escala de Glasgow: 15/15 puntos.

En la prueba de laboratorio se observó: Cuenta blanca 9900 xmm³ (segmentados: 79% / linfocitos: 20%), hemoglobina: 11gr/dl, hematocrito: 34%, plaquetas: 190.000 xmm³. Resto de exámenes paraclínicos normales. Se realizó cultivo de secreción ótica que reportó al 5to día crecimiento de *Proteus mirabilis* sensible a ampicilina, cefepime, ciprofloxacina, gentamicina.

Se realizó una tomografía computarizada de cráneo con énfasis en fosa posterior y mastoides (Figura 1). Ante los hallazgos clínicos y paraclínicos se diagnostica 1) infección de sistema nervioso central: meningitis bacteriana. 2) otitis media supurativa derecha complicada con absceso y mastoiditis severa. 3) Síndrome de Gradenigo. Por lo cual se mantuvo antibioticoterapia de amplio espectro con Imipenem y Vancomicina. Al 3er día de estancia intrahospitalaria fue valorado por el servicio de neurocirugía para probable manejo quirúrgico.

Figura 1. Tomografía computarizada de cráneo con imagen compatible con mastoiditis y absceso de oído medio derecho.



Al 5to día de estancia intrahospitalaria fue llevado a sala operatoria donde se le realizó craneotomía descompresiva de fosa posterior más drenaje de absceso y mastoidectomía de derecha encontrando los siguientes hallazgos transoperatorios: tejido óseo occipital de mala calidad con características de osteomielitis, abundante tejido de granulación epidural con salida de aproximadamente 5 cc de secreción purulenta en mastoides, cuya pared posterior presentaba una fístula que comunica con duramadre la cual presentaba ruptura de aproximadamente 1,5 cm de diámetro. Asimismo, ulceración en conducto auditivo externo derecho con fístula en conducto auditivo medio y edema cerebeloso importante.

Tras 15 días de tratamiento antibiótico de amplio espectro y antiinflamatorio, el paciente presentó mejoría del cuadro infeccioso del sistema nervioso central, con disminución progresiva en la secreción purulenta ótica y del drenaje mastoideo. Así como mejoría parcial de la hipersensibilidad fácil; sin embargo, persistió con el estrabismo convergente en globo ocular derecho, por lo cual fue remitido para seguimiento por la consulta externa del servicio de neurología.

Discusión

Anatómicamente el ápice petroso es una porción ósea del hueso temporal con forma de pirámide que se encuentra entre el canal basilar y el oído interno, aproximadamente en un tercio de la población esta porción ósea está conformada por células aireadas que comunican con el oído medio, constituyendo una potencial vía de diseminación de procesos infecciosos. La relación estrecha con otras estructuras anatómicas como el ganglio de Gasser y el VI nervio craneal durante su paso por el canal de Dorello, los hace susceptibles al proceso inflamatorio característico de este cuadro clínico⁴.

Desde el punto de vista epidemiológico, con el advenimiento de la antibioticoterapia de amplio espectro las afecciones infecciosas del oído medio han disminuido drásticamente, en especial en los países desarrollados. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo donde el acceso a los servicios de salud es más difícil, aún pueden observarse diversas complicaciones que en el caso presentado se extiende hasta una localización intratemporal e intracraneal. Los agentes etiológicos más frecuentes de la petrositis apical son: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*; menos frecuente se han comunicado casos de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Proteus*⁵. En el paciente evaluado, el tiempo transcurrido con el cuadro infeccioso sin atención médica influyó en la gravedad y extensión de las complicaciones, además el hallazgo microbiológico obliga a considerar algún cuadro de inmunodepresión acompañante.

Aunque el diagnóstico de este síndrome es clínico, los estudios de imagen permiten objetivar la patología siendo de elección la tomografía computada (TC) de alta resolución con contraste del oído interno y de la base del cráneo que permite evaluar el hueso temporal y el peñasco, así como de la mastoides. Otros métodos útiles son la resonancia magné-

tica (RM) y el gammagrama óseo⁶. En este sentido, la RM es superior al TC en el hallazgo de complicaciones intracraneales con una sensibilidad del 95% y una especificidad de 86% en la detección del trombo en la trombosis séptica del seno cavernoso secundaria a petrositis aguda². El diagnóstico diferencial incluye: tumores como meningiomas, sarcomas o neurinomas y aneurismas⁷. En el caso clínico, la TC nos brindó la información complementaria suficiente para confirmar el diagnóstico, además de la falta de disponibilidad inmediata de la RM.

En relación al tratamiento, el de la petrositis aguda ha cambiado con los años, utilizándose en la era pre-antibiótica la cirugía radical en todos los casos y con mayor frecuencia el drenaje, la mastoidectomía o la petrosectomía⁸. Sin embargo, en la actualidad el tratamiento consiste fundamentalmente en un plan de antibioticoterapia parenteral prolongada (durante 2-4 semanas), tomando en cuenta los potenciales gérmenes implicados. Algunos de los esquemas incluyen cefalosporinas de 3era generación combinadas con aminoglucósidos o el uso de ciprofloxacina². Una revisión sistemática reciente muestra cómo la mayoría de casos reportados fueron manejados únicamente con antibióticos endovenosos⁹; mientras que el manejo quirúrgico se reserva para los casos con evolución tórpida, mala respuesta a la antibioticoterapia, el cual consiste en el drenaje de los focos de infección con un abordaje que variará de acuerdo a las características y localización de las lesiones. En este caso, el abordaje fue bastante invasivo con craneotomía y mastoidectomía previa, y valoración de un equipo multidisciplinario de clínicos y neurocirujanos, otro aspecto que consideramos de importancia en el manejo de estos pacientes.

Conclusiones

Se presenta el caso clínico de un paciente con una otitis media supurativa complicada, con afectación intratemporal (mastoiditis y petrositis) e intracraneal (meningitis). Cursando clínicamente con un Síndrome de Gradenigo, que es un cuadro clínico raro que consiste en una petrositis apical aguda y que ante las relaciones anatómicas estrechas con estructuras anatómicas como el ganglio del nervio trigémino y el VI nervio craneal se manifiesta con la triada de otorrea, dolor facial en la zona inervada por la primera rama del nervio trigémino y parálisis del VI par, todas presentes en este paciente. Es importante el manejo oportuno y eficaz de la otitis media aguda para evitar complicaciones incapacitantes y potencialmente mortales.

Referencias

1. Govea-Camacho LH, Pérez-Ramírez R, Cornejo-Suárez A, Fierro-Rizo R, Jiménez-Sala CJ, Rosales-Orozco CS. Abordaje diagnóstico y terapéutico de las complicaciones de la otitis media en el adulto. Serie de casos y revisión de la literatura. *Cir Cir.* septiembre de 2016;84(5):398-404.
2. Pelegrín-Hernández J, Díaz-Manzano J, Menasalvas-Ruiz A, Hellín-Meseguer D. Síndrome de Gradenigo y trombosis de seno ca-

vernosos secundaria a otitis media aguda. *Rev Soc Otorrinolaringol.* 2012;3(10):99-106.

3. Gradenigo G. On paralysis of the nervus abducens in otitis. *Arch Ohrenheilk.* 1907;74:149-58.
4. Sherman SC, Buchanan A. Gradenigo syndrome: a case report and review of a rare complication of otitis media. *J Emerg Med.* octubre de 2004;27(3):253-6.
5. Methol G, García L, Giachetto G. Síndrome de Gradenigo: una complicación poco frecuente de la otitis media aguda. *Arch Pediatría Urug.* 2016;87(1):44-8.
6. Ordoñez E. Síndrome de Gradenigo: Presentación de un Caso. *Rev Fac Cienc Méd.* 2011;29:34.
7. Neipp López R, Vizcaíno Díaz C, Revert Lázaro F, Espinosa Seguí N, Fuentes Castelló M, Neipp Lindenau C. Oftalmoplejía externa secundaria a petrositis apical. Síndrome de Gradenigo. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2003;5(20):33-8.
8. Guedes V, Gallegos P, Ferrero A, García M, Casanovas A, Georgetti B, et al. Síndrome de Gradenigo: comunicación de un caso. *Arch Argent Pediatr.* 2010;108(3):e74-5.
9. Ray M. Gradenigo's Syndrome: A Review. *Ann Med Health Sci Res.* 2018;8:220-4.

Visión integral de la farmacología

de los inhibidores de los co-transportadores de sodio/glucosa: pasado, presente y futuro

An Integral Vision of the Pharmacology of Sodium/Glucose Co-transporter Inhibitors: Past, Present, and Future

Alex Patricio Morales Carrasco, MD^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7991-0685>, Patricio Orellana Quezada, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-8149-3200>, Freddy Betancourt Bohórquez, MD¹ <https://orcid.org/0000-0001-6327-6440>, Johanna Muñoz Arévalo, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-0796-1117>, Fernanda Telenchana Adame, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-5447-440X>, Carolina Guamán Cataña, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-5452-0605>, Freddy Monge Paladines, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-5574-642X>, María Belén Gutiérrez Yépez, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-3958-3093>, José Albán Intriago, MD¹ <https://orcid.org/0000-0003-0346-2406>

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Proyecto de investigación: "Estrategias regionales para la prevención y control de las enfermedades cardiovasculares en América Latina y el Caribe".

²Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. Ambato. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Alex Patricio Morales Carrasco, MD. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". CLEESS- Sede Ecuador. Teléfono: 593 984172302 Correo electrónico: tony2803@hotmail.es

Recibido: 28/05/2020

Aceptado: 15/06/2020

Publicado: 07/07/2020

Resumen

La búsqueda de nuevas alternativas para el tratamiento de la diabetes mellitus (DM) ha tomado un papel protagónico en la investigación preclínica y clínica actual en el ámbito endocrino-metabólico a la luz del panorama epidemiológico severo marcado por esta enfermedad. Las tendencias contemporáneas en el manejo de la DM enfatizan la adopción de una perspectiva centrada en el paciente, con la prescripción de esquemas terapéuticos personalizados. La introducción de nuevos fármacos, como los inhibidores del co-transportadores de Na⁺/glucosa 2 (SGLT2i) o "gliflozinas", ha revitalizado el panorama terapéutico de la DM en este sentido. Estos fármacos han mostrado alta eficacia en el control metabólico con un perfil de tolerabilidad razonable, lo cual les ha conferido una rápida aceptación en las recomendaciones actuales para el manejo de la DM. El uso de los SGLT2i resulta en un efecto glucosúrico que se acompaña de la activación de mecanismos contrarreguladores de la glicemia y otros cambios endocrinos que favorecen el control de la DM. Sin embargo, esta inhibición muestra muchos beneficios añadidos, especialmente en el intestino, al combinarse con la inhibición de SGLT1. Además, se han estudiado algunas gliflozinas para otras indicaciones distintas a la DM como la obesidad, el síndrome de ovarios poliquísticos y la constipación. Esta revisión resume los fundamentos farmacológicos de la inhibición de SGLT2 y SGLT1, y las oportunidades que se avizoran en el futuro con estos agentes.

Palabras clave: Diabetes mellitus, gliflozinas, SGLT2, SGLT1, farmacología clínica.

Abstract

The search for new alternatives for the treatment of diabetes mellitus (DM) has taken a center role in the current pre-clinical and clinical research in the endocrine-metabolic field due to the aggravating epidemiologic outlook marked by this disease. Modern trends in DM management emphasize the adoption of a patient-centered perspective through the prescription of personalized therapeutic schemes. In this scenario, the introduction of new drugs, such as Na⁺/glucose co-transporters inhibitors (SGLT2i) or "gliflozins", has revitalized treatment practices for DM. These agents have shown high efficacy for metabolic control with a reasonable tolerability profile, which has propelled them to a rapid acceptance in current recommendations for DM treatment. The SGLT2i use leads to a glycosuric effect accompanied by the activation of the glycemic counterregulatory mechanisms and other endocrine changes which favor the control of the disease. However, this inhibition also shows several added benefits, especially in the intestine, in combination with SGLT1 inhibition. Moreover, some gliflozins have been studied for other indications beyond DM, such as obesity, polycystic ovary syndrome, and constipation. This review discusses the pharmacologic foundation of SGLT2 and SGLT1 inhibition, and a peek at the future opportunities with these agents.

Keywords: Diabetes mellitus, gliflozins, SGLT2, SGLT1, clinical pharmacology.

La diabetes mellitus (DM) continúa imbatible hoy en día como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad global, con una prevalencia de 8,5% en adultos y más de 1,6 millones de muertes atribuibles anualmente¹. La DM constituye un problema médico importante en la población adulta, en tanto es un factor de riesgo prominente para enfermedad cardiovascular—la causa líder de morbimortalidad a nivel mundial—y funge como base para el desarrollo de numerosas complicaciones agudas y crónicas². Entre estas, su papel en el desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) es notorio debido al ominoso pronóstico de esta entidad clínica, impacto en la calidad de vida los pacientes y costos que genera para los sistemas de salud pública³.

En este escenario, la búsqueda de nuevas alternativas para el tratamiento de la DM ha tomado un papel protagónico en la investigación de la farmacología básica y clínica. Esta urgencia se acentúa al considerar que sólo un tercio de los pacientes con DM logra cumplir sus metas terapéuticas de manera consistente, en estrecha asociación con la efectividad clínica y el peso de los efectos adversos de los agentes farmacoterapéuticos actualmente disponibles⁴. Como resultado, las tendencias contemporáneas en el manejo de la DM enfatizan la adopción de una perspectiva centrada en el paciente, con la prescripción de esquemas terapéuticos personalizados. La introducción de nuevos fármacos, como los inhibidores del Transportador Glucosa Sodio-2 (SGLT2i, por sus siglas en inglés), ha revitalizado el panorama terapéutico de la DM en los últimos años⁵.

El advenimiento de este grupo farmacológico ha constituido una verdadera revolución en la terapéutica antidiabética, los SGLT2i se han asociado con una reducción de 0,61-0,79% de las cifras de HbA1C; mostrando mayor potencia en los pacientes con niveles de base más elevados. Además, se han vinculado con una reducción de 0,3-0,4% de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) en los pacientes con un rango de base de 30-50 mL/min/1,73 m², y ningún efecto sobre aquellos con 30 mL/min/1,73 m²⁶. Adicionalmente, los SGLT2i son bien tolerados con bajo riesgo de hipoglicemia en los pacientes que no toman sulfonilureas ni insulina; y su principal efecto adverso siendo la alta incidencia de infecciones micóticas genitourinarias⁷. En esta revisión se discuten los fundamentos farmacológicos de la inhibición de SGLT2 y SGLT1, y las oportunidades que se avizoran en el futuro con estos agentes.

Los co-transportadores de Na⁺/Glucosa como blancos farmacológicos

En las nefronas de adultos sanos, los túbulos proximales (TP) son capaces de reabsorber toda la glucosa filtrada, lo cual equivale a alrededor de 180 g/día. Este proceso es mediado por co-transporte de Na⁺ y glucosa en la superficie apical, que a la vez requiere la remoción del Na⁺ en la región basolateral por medio de la Na⁺/K⁺ ATPasa, para generar el gradiente electroquímico necesario. Igualmente, en esta región, la glucosa sale de las células y reingresa al

torrente sanguíneo a través de transportadores GLUT2⁸. La reabsorción de glucosa en la membrana apical es mediada en aproximadamente 97% por SGLT2, mientras que el resto de la proporción corresponde a SGLT1, que es expresado en porciones más distales de los TP⁹. En reportes clínicos de pacientes con mutaciones de los genes codificadores de estos transportadores es notoria la poliuria, pero no se denotan consecuencias graves como lesión renal o infecciones urinarias ascendentes; estas investigaciones representan los indicios más remotos de SGLT2 y SGLT1 como blancos farmacológicos¹⁰.

Cuando los niveles de glicemia sobrepasan los 11,1 mmol/L, la glucosa excedente no puede ser reabsorbida y queda libre en la orina. Este mecanismo contribuye a la prevención de hiperglicemia extrema¹¹. No obstante, en la DM la hipertrofia tubular y el incremento de la expresión de SGLT2 y SGLT1 se traduce en una reabsorción de glucosa patológicamente incrementada, favoreciendo el mantenimiento de la hiperglicemia. La inhibición de SGLT2 en la DM tiende a reducir la capacidad de reabsorción de glucosa hasta alrededor de 80 g/día, lo cual puede ser manejado efectivamente por la actividad de SGLT1, el resultado neto de estos procesos es la promoción de la euglicemia¹². No obstante, el uso de SGLT2i se vincula con bajo riesgo de hipoglicemia, uno de los efectos adversos más problemáticos de los fármacos antidiabéticos. Esto se debe a la actividad compensatoria de SGLT1 en los TP, además de la activación de vías metabólicas contrarreguladoras como la gluconeogénesis y glucogenólisis hepática, lo cual provee beneficios agregados en el contexto fisiopatológico de la DM¹³.

Más allá de esto, los SGLT2i han mostrado poder reducir la incidencia de insuficiencia cardíaca, albuminuria y disminución de la TFGe. Esto se ha atribuido a las propiedades diuréticas y natriuréticas de estos fármacos, además de la reducción de la volemia, la presión arterial y el peso corporal¹⁴. En este sentido, aunque la administración de SGLT2i resulta en un decremento inmediato de la TFGe, este puede ejercer un efecto nefroprotector a largo plazo, en tanto reduce la albuminuria y el consumo de oxígeno asociado a las actividades de transporte en los TP¹⁵. Por otro lado, en los modelos de DM con ERC, la inhibición de SGLT2 se asocia con una transición del transporte de Na⁺ y glucosa hacia la médula renal externa, exacerbando la menor disponibilidad de oxígeno en esta región. El resultado final es nefroprotector debido a que se impulsa la expresión de los factores inducidos por hipoxia HIF-1 e HIF-2, que preservan la estructura tubular y promueven la secreción de eritropoyetina¹⁶. Los incrementos subsecuentes en el hematocrito y la hemoglobina circulante podrían ser ofrecer beneficios añadidos al funcionamiento renal y cardíaco¹⁷.

En paralelo a sus efectos en la fisiología renal, la inhibición de los co-transportadores de Na⁺/glucosa en el intestino también podría ser útil en el tratamiento de la DM. La hiperglicemia post-prandial exagerada se ha identificado como un predictor de mayor riesgo para varias complicaciones de esta enfermedad¹⁸. El principal sitio de absorción de la glucosa presente en la dieta ocurre en el intestino delgado, en la

membrana apical de los enterocitos a través de SGLT1; para luego pasar al torrente sanguíneo mediante un mecanismo de transporte facilitado por GLUT2. Esta captación además modula la secreción de las hormonas denominadas incretinas—el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el péptido gástrico inhibitorio (GIP)—que potencian la actividad insulínica¹⁹. Adicionalmente, la inhibición de SGLT1 resulta en derivación de la glucosa a porciones más distales del intestino y el colon, donde puede ser metabolizada por la microbiota regional para producir ácidos grasos de cadena corta que pueden regular la secreción de incretinas, y muestran actividad inmunomoduladora²⁰. La administración de inhibidores selectivos para SGLT1 se ha asociado con un retraso en la absorción intestinal de la glucosa, con picos de glicemia post-prandial menos pronunciados; además de mayores niveles circulantes de GLP-1 y GIP. Esto se acompaña de menor secreción pancreática de glucagón y supresión del apetito²¹. En humanos, la administración de inhibidores duales SGLT1/2 se ha asociado con una disminución significativa de la glicemia, sin una incidencia notoria de efectos adversos gastrointestinales o hipoglicemia²².

GLIFLOZINAS ACTUALMENTE EN DESARROLLO

Recientemente, varios SGLT2i han sido aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense como una nueva clase de fármacos antidiabéticos, incluyendo canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina; denominadas en grupo como “gliflozinas”. Estos han mostrado ser eficaces en el control de los parámetros glicémicos, tanto como monoterapia como en combinación con otros antidiabéticos⁵. Estos agentes han sido obtenidos a partir de la florizina, una molécula presente en distintas partes del manzano, que fue descubierta hace más de 150 años, con descripciones de un incremento de la excreción urinaria de glucosa asociada a la misma²³. Las gliflozinas actuales derivan de la C-glicosilación de la estructura de la florizina, que les confiere resistencia ante la actividad de las β -glicosidasas, lo cual incrementa su vida media. Estos fármacos varían en su grado de selectividad por SGLT2 vs SGLT1, desde 260:1 para canagliflozina, hasta 2700:1 para empagliflozina²⁴.

Existen varias gliflozinas noveles en desarrollo en la actualidad, entre ellas la molécula GSK-1614235 que se encuentra en estudios clínicos de Fase 1, y muestra un perfil farmacodinámico con selectividad SGLT2 vs SGLT1 de sólo 390:1²⁵. El potencial atractivo clínico de la inhibición dual SGLT2/SGLT1 gira en torno su efecto glucosúrico sinérgico, donde la inhibición añadida de SGLT1 bloquearía el efecto compensatorio que este ejerce ante la inhibición de SGLT2. Estos efectos renales se verían además potenciados por la inhibición intestinal de SGLT1²⁶. La contraparte de estos beneficios sería un mayor riesgo hipotético de hipoglicemia; y más allá de esto, la mayor potencia diurética significaría un mayor riesgo de hipotensión, falla renal pre-renal, hemoconcentración y cetoacidosis diabética (CAD)²⁷.

Por otro lado, se encuentra el sotagliflozina que muestra una relación de 20:1 y es considerado el primer inhibidor SGLT2/SGLT1 dual verdadero²⁸. En un meta-análisis de 6 ensayos controlados y aleatorizados, el sotagliflozina se asoció con

menores niveles de HbA1C, glicemia en ayuno, glicemia post-prandial en 2 horas y dosis total, basal y bolo de insulina; además de reducción de la presión arterial sistólica y la albuminuria, e inclusive de la incidencia de hipoglicemia. Sin embargo, se encontró riesgo significativamente superior de CAD, infecciones urinarias, diarrea y eventos relacionados con hipovolemia²⁹. Durante el año 2019, el sotagliflozina fue aprobado en la Unión Europea para su uso como adjunto a la insulina en pacientes con DM tipo 1 con un índice de masa corporal ≥ 27 kg/m² que no han logrado el control metabólico con una insulino terapia óptima. No obstante, su evaluación ha sido más controversial en la FDA, debido a preocupaciones relacionadas con el riesgo de CAD, y su aprobación está aún pendiente³⁰.

Se han estudiado algunas gliflozinas para otras indicaciones distintas a la DM, la licogliflozina es otro inhibidor dual que ha mostrado una asociación notoria con cambios hormonales importantes como mayores niveles de GLP-1, PYY y glucagón, y menores niveles de leptina, además de mayor pérdida de peso. Este agente está bajo estudio para el tratamiento de la obesidad y el síndrome de ovarios poliquísticos³¹. El mizagliflozina es un inhibidor selectivo para SGLT1 que en estudios preliminares ha mostrado ser útil en el tratamiento de la constipación³². A partir de modificaciones del sotagliflozina se ha obtenido LX2761, que en estudios preclínicos se ha comportado como un inhibidor selectivo para SGLT1 no absorbible, y podría mostrar una utilidad similar al mizagliflozina³³. Finalmente, es importante señalar que los efectos de la inhibición de SGLT1 podrían trascender el ámbito endocrino-metabólico. SGLT1 participa en la modulación de la acumulación de calcio, la generación de especies reactivas de oxígeno y la repleción del ATP en los cardiomiocitos, y su bloqueo podría tener un potencial papel cardioprotector³⁴. A través de mecanismos similares, la inhibición de SGLT1 podría ser beneficiosa en el tratamiento del traumatismo cerebral³⁵.

Conclusiones

Los SGLT2i han gozado de muy buena aceptación y un rápido posicionamiento privilegiado en las guías de manejo clínico de la DM. El control metabólico consistente que ofrecen, sumado a su extensa lista de efectos pleiotrópicos positivos, su buena tolerabilidad y el riesgo razonable de efectos adversos severos han propulsado su recomendación y utilización. No obstante, deben comentarse las limitaciones de estos fármacos, con un riesgo incrementado de amputaciones de miembros inferiores cuyos mecanismos subyacentes y estrategias preventivas aún no son claras³⁶. Esta situación obliga a pensar en la posibilidad de otros efectos adversos relativamente imprevisibles que podrían aparecer con la observación y seguimiento clínico de los SGLT2i y otros inhibidores relacionados en el futuro; lo cual justifica la relativa cautela con la cual son manejados estos fármacos en algunas latitudes.

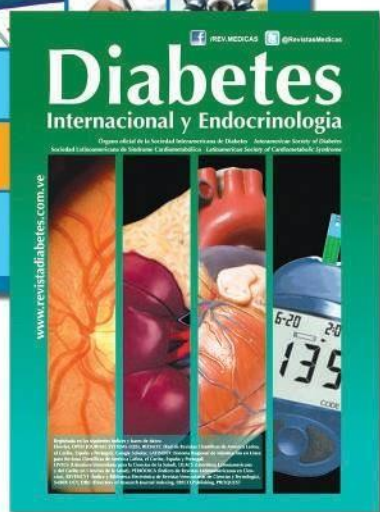
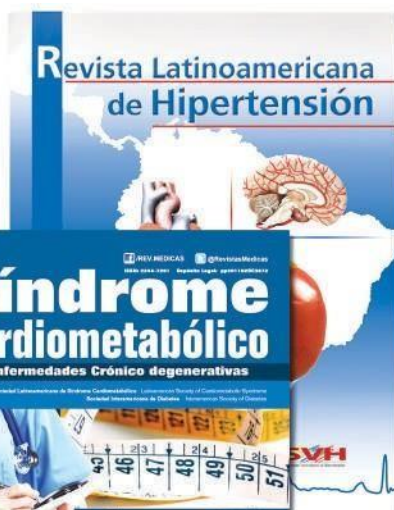
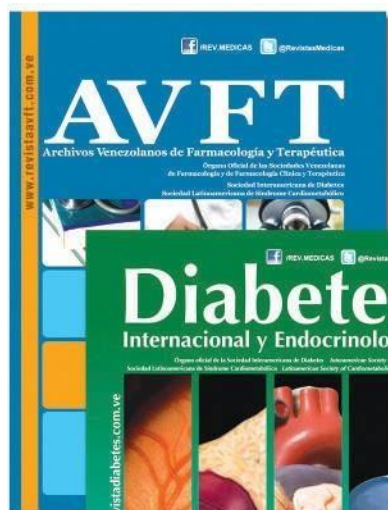
Sin embargo, no hay duda de que el transportador sodio glucosa constituye un blanco farmacológico de muy alto interés

y potencial aplicabilidad clínica. En el futuro, la acumulación de evidencia sobre los SGLT2i ya aprobados permitirá elaborar estrategias de individualización del tratamiento de la DM con estos agentes. Asimismo, permitiría diseñar intervenciones preventivas de sus efectos adversos más comunes. Por último, el prospecto del nacimiento de inhibidores duales SGLT2/SGLT1 e inhibidores selectivos para SGLT1 es altamente promisorio, pudiendo ofrecer una posible utilidad clínica incluso más allá de la DM.

Referencias

- World Health Organization. Diabetes [Internet]. 2019 [citado 14 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- Papathodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of Diabetes 2017. *J Diabetes Res*. 2018;2018:1-4.
- Maffi P, Secchi A. The Burden of Diabetes: Emerging Data. En: Banello F, Zarbin MA, Lattanzio R, Zucchiatti I, editores. *Developments in Ophthalmology* [Internet]. S. Karger AG; 2017 [citado 21 de octubre de 2019]. p. 1-5. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/459641>
- Miller BR, Nguyen H, Hu CJ-H, Lin C, Nguyen QT. New and emerging drugs and targets for type 2 diabetes: reviewing the evidence. *Am Health Drug Benefits*. noviembre de 2014;7(8):452-63.
- van Baar MJB, van Ruiten CC, Muskiet MHA, van Bloemendaal L, IJzerman RG, van Raalte DH. SGLT2 Inhibitors in Combination Therapy: From Mechanisms to Clinical Considerations in Type 2 Diabetes Management. *Diabetes Care*. agosto de 2018;41(8):1543-56.
- Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 20 de agosto de 2013;159(4):262-74.
- van Bommel EJM, Muskiet MHA, Tonneijck L, Kramer MHH, Nieuwdorp M, van Raalte DH. SGLT2 Inhibition in the Diabetic Kidney-From Mechanisms to Clinical Outcome. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 3 de abril de 2017;12(4):700-10.
- Shepard BD, Pluznick JL. Saving the sweetness: renal glucose handling in health and disease. *Am J Physiol-Ren Physiol*. 1 de julio de 2017;313(1):F55-61.
- Rieg T, Masuda T, Gerasimova M, Mayoux E, Platt K, Powell DR, et al. Increase in SGLT1-mediated transport explains renal glucose reabsorption during genetic and pharmacological SGLT2 inhibition in euglycemia. *Am J Physiol Renal Physiol*. enero de 2014;306(2):F188-193.
- Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. enero de 2010;5(1):133-41.
- Vallon V, Rose M, Gerasimova M, Satriano J, Platt KA, Koepsell H, et al. Knockout of Na-glucose transporter SGLT2 attenuates hyperglycemia and glomerular hyperfiltration but not kidney growth or injury in diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol*. 15 de enero de 2013;304(2):F156-167.
- Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, Masuda T, Satriano J, Mayoux E, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. enero de 2014;306(2):F194-204.
- Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*. 2017;60(2):215-25.
- Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Hantel S, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res*. marzo de 2015;12(2):90-100.
- Kalra S, Baruah MP, Sahay R. Medication counselling with sodium glucose transporter 2 inhibitor therapy. *Indian J Endocrinol Metab*. septiembre de 2014;18(5):597-9.
- Sano M, Takei M, Shiraishi Y, Suzuki Y. Increased Hematocrit During Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy Indicates Recovery of Tubulointerstitial Function in Diabetic Kidneys. *J Clin Med Res*. diciembre de 2016;8(12):844-7.
- Layton AT, Vallon V. SGLT2 inhibition in a kidney with reduced nephron number: modeling and analysis of solute transport and metabolism. *Am J Physiol-Ren Physiol*. 1 de mayo de 2018;314(5):F969-84.
- Singh SK. Post-prandial hyperglycemia. *Indian J Endocrinol Metab*. diciembre de 2012;16(Suppl 2):S245-247.
- Tasyurek HM, Altunbas HA, Balci MK, Sanlioglu S. Incretins: Their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus: Incretin Therapy for Diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. julio de 2014;30(5):354-71.
- Rehfeld JF. The Origin and Understanding of the Incretin Concept. *Front Endocrinol*. 16 de julio de 2018;9:387.
- Röder PV, Geillinger KE, Zietek TS, Thorens B, Koepsell H, Daniel H. The role of SGLT1 and GLUT2 in intestinal glucose transport and sensing. *PLoS One*. 2014;9(2):e89977.
- Zambrowicz B, Freiman J, Brown PM, Frazier KS, Turnage A, Bronner J, et al. LX4211, a dual SGLT1/SGLT2 inhibitor, improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther*. agosto de 2012;92(2):158-69.
- Ghezzi C, Loo DDF, Wright EM. Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetologia*. octubre de 2018;61(10):2087-97.
- Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, Himmelsbach F, Sauer A, Sharp DE, et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. enero de 2012;14(1):83-90.
- Dobbins RL, Greenway FL, Chen L, Liu Y, Breed SL, Andrews SM, et al. Selective sodium-dependent glucose transporter 1 inhibitors block glucose absorption and impair glucose-dependent insulinotropic peptide release. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 1 de junio de 2015;308(11):G946-954.
- Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res*. marzo de 2015;12(2):78-89.
- Powell DR, DaCosta CM, Gay J, Ding Z-M, Smith M, Greer J, et al. Improved glycemic control in mice lacking SglT1 and SglT2. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 15 de enero de 2013;304(2):E117-130.
- Lapuerta P, Zambrowicz B, Strumph P, Sands A. Development of sotagliflozin, a dual sodium-dependent glucose transporter 1/2 inhibitor. *Diab Vasc Dis Res*. marzo de 2015;12(2):101-10.
- Musso G, Gambino R, Cassader M, Paschetta E. Efficacy and safety of dual SGLT 1/2 inhibitor sotagliflozin in type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 9 de abril de 2019;365:l1328.

30. Markham A, Keam SJ. Sotagliflozin: First Global Approval. *Drugs*. junio de 2019;79(9):1023-9.
31. He Y, Haynes WG, Meyers CD, Amer A, Zhang Y, Mahling PC, et al. LIK066, a Dual SGLT1/2 Inhibitor, Reduces Weight and Improves Multiple Incretin Hormones in Clinical Proof-of-Concept Studies in Obese Patients With or Without Diabetes. *Diabetes*. mayo de 2018;67(Supplement 1):114-LB.
32. Inoue T, Takemura M, Fushimi N, Fujimori Y, Onozato T, Kurooka T, et al. Mizagliflozin, a novel selective SGLT1 inhibitor, exhibits potential in the amelioration of chronic constipation. *Eur J Pharmacol*. julio de 2017;806:25-31.
33. Goodwin NC, Ding Z-M, Harrison BA, Strobel ED, Harris AL, Smith M, et al. Discovery of LX2761, a Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 1 (SGLT1) Inhibitor Restricted to the Intestinal Lumen, for the Treatment of Diabetes. *J Med Chem*. 26 de 2017;60(2):710-21.
34. Ma Z-G, Dai J, Zhang W-B, Yuan Y, Liao H-H, Zhang N, et al. Protection against cardiac hypertrophy by geniposide involves the GLP-1 receptor / AMPKa signalling pathway. *Br J Pharmacol*. mayo de 2016;173(9):1502-16.
35. Sebastiani A, Greve F, Götz C, Förster CY, Koepsell H, Thal SC. RS1 (Rsc1A1) deficiency limits cerebral SGLT1 expression and delays brain damage after experimental traumatic brain injury. *J Neurochem*. 2018;147(2):190-203.
36. Udell JA, Yuan Z, Rush T, Sicignano NM, Galitz M, Rosenthal N. Cardiovascular Outcomes and Risks After Initiation of a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor: Results from the EASEL Population-Based Cohort Study (Evidence for Cardiovascular Outcomes with Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World). *Circulation*. 03 de 2018;137(14):1450-9.



www.revhipertension.com
www.revdiabetes.com
www.revsindrome.com
www.revistaavft.com

Indices y Bases de Datos:

OPEN JOURNAL SYSTEMS

REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

SCOPUS de Excerpta Medica

GOOGLE SCHOLAR

Scielo

BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud)

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Universidad Nacional Autónoma de México)

LIVECS (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud)

LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)

REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER - UCV

EBSCO Publishing

PROQUEST

Abordaje del dolor neuropático en el paciente diabético

Management of neuropathic pain in diabetic patients

Gary David Bastidas Rueda, MD^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0002-2388-4035>, Rosalba Elizabeth Moreira Rojas, MD³ <https://orcid.org/0000-0003-3526-202X>, Carlos Amador Guerrón Tumipamba, MD³ <https://orcid.org/0000-0001-7412-7088>, Martínez Gutiérrez José Andrés, MD⁴ <https://orcid.org/0000-0002-6142-9447>, Johanna Alejandra López Valarezo, MD⁴ <https://orcid.org/0000-0003-1814-4603>, Andrés Paul Urbano Zambrano, MD⁵ <https://orcid.org/0000-0002-4446-2974>, Karina Alexandra Calapaqui Retete, MD⁵ <https://orcid.org/0000-0003-0321-4314>, Ligia Maritza Bonilla Venegas, MD³ <https://orcid.org/0000-0003-1477-2688>, Carlos Gabriel Pico Arias, MD⁶ <https://orcid.org/0000-0003-0337-1600>

¹Hospital General Docente de Calderón. República del Ecuador.

²Clínica Pasteur. República del Ecuador.

³Hospital de Especialidades "Eugenio Espejo". República del Ecuador.

⁴Hospital Básico San Andrés – Ambato. República del Ecuador.

⁵Hospital Básico Pelileo-Tungurahua. República del Ecuador

⁶Unidad Operativa Tipo C "Centro Histórico". República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Gary David Bastidas Rueda, MD. Hospital General Docente de Calderón. República del Ecuador. Teléfono: 0983333216 E-mail: gary.bastidas@gmail.com

Resumen

El dolor neuropático (DN) es el motivo de consulta más frecuente en los pacientes que presentan neuropatía periférica, una entidad especialmente frecuente en los pacientes con diabetes mellitus. La polineuropatía distal simétrica es la presentación más frecuente de la neuropatía diabética (NPD), que suele cursar con DN en hasta un tercio de los pacientes, representando un detrimento significativo en la calidad de vida de los mismos. Múltiples fármacos y estrategias se han diseñado para abordar correctamente el paciente con DN. Entre los tratamientos convencionales, los anticonvulsivos como la pregabalina y gabapentina son alternativas centrales, seguidos de inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina como la duloxetina y venlafaxina, y los antidepresivos tricíclicos. Los opioides ocupan un lugar controversial y no se han recomendado universalmente. Varias moléculas nuevas se encuentran actualmente en estudio, enfocándose en distintos blancos terapéuticos en distintos puntos del funcionamiento neuronal. El objetivo de esta revisión es describir el abordaje terapéutico del DN en el paciente con NPD y examinar nuevas estrategias terapéuticas recientemente propuestas.

Palabras clave: Dolor neuropático, neuropatía diabética, diabetes mellitus, pregabalina, analgesia.

Introducción

El dolor neuropático (DN) es el motivo de consulta más frecuente en los pacientes que presentan neuropatía periférica. Esta afección tiene una prevalencia de aproximadamente 2.4% en la población total, y su causa más frecuente resulta es la diabetes mellitus (DM)¹. En efecto, se estima que hasta el 50% de los pacientes diabéticos sufrirá polineuropatía pe-

Abstract

Neuropathic pain (NP) is the most frequent reason for consultation in patients with peripheral neuropathy, an especially frequent condition in patients with diabetes mellitus. Distal symmetric polyneuropathy is the most prevalent presentation of diabetic neuropathy (DNP), which tends to feature NP in up to a third of the patients, representing a significant detriment in their quality of life. Several drugs and strategies have been designed to correctly approach patients with NP. Among conventional treatments, anticonvulsants such as pregabalin and gabapentin are central alternatives, followed by serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors such as duloxetine and venlafaxine, as well as tricyclic antidepressants. Opioids are more controversial and have not been universally recommended. Various novel molecules are currently under study, focused on various therapeutic targets at different points in neuronal function. The objective of this review is to describe the management of NP in patients with DNP, and examine new recently proposed treatment strategies.

Keywords: Neuropathic pain, diabetic neuropathy, diabetes mellitus, pregabalin, analgesia.

presentando casi el 75% de todos los casos de esta entidad⁷. La presentación con dolor ocurre en 10-30% de los casos, a la cual generalmente se le atribuye un carácter quemante o punzante, con sensación de entumecimiento, hipersensibilidad o un dolor muy profundo o sordo que típicamente es peor en las noches y que usualmente afecta sólo miembros inferiores, aunque en algunos pacientes puede afectar miembros superiores⁸.

En la etiopatogenia de la NPD influye notoriamente el perfil bioenergético de las neuronas. Por un lado, el exceso de glucosa satura la maquinaria enzimática glucolítica de las células de Schwann, generando cantidades anormalmente elevadas de lactato. Por otro lado, el consecuente exceso de ácidos grasos libres genera cantidades muy grandes de acetil-CoA, lo cual inhibe la fosforilación oxidativa con un incremento secundario de acil-carnitina⁹. Ambos productos son transportados al axón, el lactato es metabolizado a piruvato y entra a las mitocondrias axonales aumentando la producción de energía y de radicales libres, produciendo daño mitocondrial. Además, la acil-carnitina estimula la entrada de calcio al axón y a las mitocondrias, alterando su funcionamiento e induciendo su desorganización, con la posterior pérdida de la estructura y función del axón¹⁰.

En vista de esta problemática tan abrumadora y el rol imbricado de la DM en este escenario, múltiples fármacos y estrategias se han diseñado para abordar correctamente el paciente con DN. El objetivo de esta revisión es describir el abordaje terapéutico del DN en el paciente diabético, y examinar nuevas estrategias terapéuticas recientemente propuestas.

Abordaje convencional del dolor neuropático

La Asociación Americana de Diabetes ha establecido que el uso de anticonvulsivos, como lo sería la pregabalina, o anti-depresivos, entre los que se pueden destacar la duloxetina, como el enfoque inicial para el manejo del dolor en la NPD. La gabapentina ocupa un lugar secundario debido a su mayor costo y la necesidad incrementada de considerar comorbilidades. Como alternativa se sugiere la utilización *off-label* de antidepresivos tricíclicos (ATC), mientras que el uso de opioides no está recomendado ni como primera o segunda línea del manejo del DN⁷.

A nivel molecular, los mecanismos de acción de la pregabalina no están completamente dilucidados. Se sugiere que tenga la capacidad de inhibir la activación de los canales de Ca⁺⁺ dependientes de voltaje, lo que se traduce en menor influjo de Ca⁺⁺ y por tanto menor liberación de neurotransmisores excitatorios, como el glutamato¹¹. También se ha reportado que la pregabalina aumenta la movilización de los transportadores de aminoácidos excitatorios (TAE) a la membrana celular, específicamente el TAE3. De esta manera, disminuye la disponibilidad sináptica de neurotransmisores, limitando la excitotoxicidad¹² con una reducción de la frecuencia de disparo de las neuronas¹³. El rol de la pregabalina en el manejo del DN está firmemente establecido, con abundante evidencia indicando una mejoría de al menos el 30% del dolor de

manera consistente^{10,11}. En una revisión sistemática con 7 ensayos aleatorizados doble ciego que evaluaron los beneficios del uso de pregabalina a dosis de 150 mg, 300 mg y 600 mg por día administrados 2 o 3 veces al día, se determinó que el efecto es probablemente dosis-dependiente, con mejores resultados con 600 mg/día en comparación con 300 mg/día¹⁶. Sin embargo, no todos los ensayos son positivos, sobre todo cuando se trata de pacientes refractarios a tratamiento o con una enfermedad muy avanzada¹⁷.

El siguiente eslabón de la cadena terapéutica corresponde a los inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina (IRSN), específicamente la duloxetina, cuya efectividad contra el dolor yace sobre su acción a nivel central. Dado que tanto la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5HT) como la noradrenalina (NA) participan activamente en la inhibición de las señales descendientes del dolor, el incremento resultante de la introducción de los IRSN disminuye la señalización nociceptiva. Ambos neurotransmisores además actúan de forma sinérgica para reducir la transmisión del dolor en la periferia¹⁸. El rol de la NA en las vías del dolor actuando de forma inhibitoria sobre las señales nociceptivas a nivel de la medula espinal parece ser especialmente prominente¹⁹. Adicionalmente, la duloxetina podría exhibir un mecanismo idiosincrático recientemente identificado en el contexto de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia. Se presume que la duloxetina es capaz de inhibir la fosforilación del p38, previniendo la activación y translocación del factor de transcripción NF-κB. Esto reduce la respuesta inflamatoria y por tanto mitiga el daño neural. Adicionalmente, parece incrementar la expresión de numerosos factores de crecimiento neuronales²⁰.

Al igual que con la pregabalina, es sustanciosa la evidencia que apoya el uso de la duloxetina en un rango de dosis de 60-120 mg/día para el tratamiento del DN en la NPD²⁰. Como beneficio añadido, se ha sugerido que aparte del alivio en el dolor, los pacientes que toman duloxetina presentan una mejoría independiente en su calidad de vida²¹. Desafortunadamente, se ha reportado que los pacientes que reciben duloxetina durante periodos prolongados tienden a presentar un discreto aumento de la hemoglobina A1C²². Como alternativa, se ha propuesto el uso de venlafaxina, otro IRSN, con reportes de eficacia para el alivio del DN en pacientes diabéticos en dosis entre 150-225 mg/día²³. Asimismo, la terapia combinada con gabapentina y venlafaxina ha mostrado mejores resultados en contraposición con placebo más gabapentina²⁴. No obstante, hasta la fecha, la FDA aún no aprueba su uso para el DN por NPD.

De manera similar, el uso de gabapentina ha mostrado resultados positivos y otros no tan favorecedores²⁵. A nivel farmacológico, la pregabalina y la gabapentina muestran mecanismos de acción muy similares; sin embargo, la segunda tiene un perfil farmacocinético menos favorable, requiriendo dosis entre 1800-3600 mg/día para alcanzar efectividad. Esto dificulta la adherencia al tratamiento y facilita la aparición de efectos adversos, sobre todo en adultos mayores. Por lo tanto, para la pregabalina se subraya la individualización de la prescripción de acuerdo a la respuesta y tolerabilidad mostrada por cada paciente²¹⁻²³.

Por su parte, los ATC han ilustrado varios aspectos interesantes, más allá de su efectividad establecida para el DN. Se ha observado que el efecto antidepresivo de los ATC es marcadamente independiente del efecto analgésico; mientras que el primero suele instalarse luego de 2-4 semanas de uso, el segundo tiende a aparecer dentro de los primeros 7 días posterior al inicio del tratamiento²⁸. El efecto antidepresivo es particularmente potente, y puede ser útil en la proporción extensa de pacientes que presentan trastornos depresivos o de ansiedad en conjunto con el DN²⁹.

Entre los ATC, se ha reportado un número necesario para tratar (NNT) de 2,1 para amitriptilina y de 2,5 para imipramina y clomipramina³⁰, en comparación con la venlafaxina que tiene un NNT de 3,1³¹. El ATC más extensamente utilizado, a pesar de no estar aprobado por la FDA, es la amitriptilina, que ha sido recomendada en muchas guías de tratamiento como primera línea basándose en varios ensayos clínicos con reportes positivos³². Sin embargo, en una revisión Cochrane se cuestiona la efectividad de la amitriptilina debido a las muestras relativamente pequeñas de los estudios disponibles, desacreditando la eficacia de este medicamento sobre todo al contrastarlo con su panel de efectos adversos. No obstante, cabe destacar que tampoco se encontró suficiente evidencia para fundamentar la falta de efecto³³. Las aminas secundarias, como la desipramina y la nortriptilina, tienen un perfil de efectos adversos más favorable que las aminas terciarias, pero también cuentan con menos evidencia en ensayos clínicos. Este grupo tiende a preferirse en los pacientes de edad avanzada, con comorbilidades y mayor susceptibilidad a los efectos adversos típicos³⁴.

Finalmente, los opioides revisten gran controversia en el manejo del DN. Su actividad analgésica predomina a nivel central con el agonismo de los receptores opioides. Además, el tramadol tiene un efecto adicional como IRSN³⁵. A pesar de que su eficacia para el dolor en pacientes con NPD está avalado por estudios de potencia estadística significativa³⁶, la probabilidad de desarrollar conductas de abuso restringe severamente su uso por lo que no se recomienda como tratamiento ni de primera ni de segunda línea. Sin embargo, el tapentadol de liberación extendida está aprobado por la FDA para el manejo del DN moderado a severo, en dosis de 100-250 mg dos veces al día, con mejoría clínica significativa y buena tolerancia³⁷.

Nuevas estrategias para el manejo del dolor neuropático en la neuropatía diabética

Debido a la discreta cantidad de medicamentos utilizables para esta condición y el rango de variabilidad con respecto a la eficacia de los mismos, resulta imperativo por parte de la sociedad científica investigar nuevas alternativas que permitan ampliar el abanico de opciones en el tratamiento del DN. Vincent y cols.³⁸ han sugerido como diana terapéutica la familia de canales iónicos conocidos como receptores de potencial transitorio, en particular la respuesta a capsaicina por parte del receptor TRPV1 ha mostrado ser una estrategia eficaz³⁹.

Además, el uso de eritropoyetina (EPO) se ha relacionado con la inhibición de la producción de moléculas proinflamatorias⁴⁰ y reducción del dolor en la NPD. No obstante, su uso es limitado significativamente por sus efectos adversos, especialmente el aumento del riesgo trombótico⁴¹. Sin embargo, se ha estudiado la molécula ARA290, un péptido no hematópoyético derivado de la EPO que se une de forma selectiva a los receptores que median protección tisular. En un ensayo clínico, el tratamiento con este péptido se asoció con mejoría significativa posterior a 28 días de tratamiento en comparación con el grupo placebo⁴².

Otra diana terapéutica que se ha considerado recientemente es el receptor de angiotensina II tipo 2 (RA2), el cual participa activamente en la señalización nociceptiva estimulando la hiperexcitabilidad y manteniendo los disparos ectópicos de neuronas sensitiva de primer orden. También se ha reportado la expresión de este receptor en los macrófagos que infiltran los sitios de lesión neural^{39,40}. Un ensayo clínico reciente con un antagonista del RA2 llamado EMA401 demostró buenos efectos en el alivio del dolor en pacientes con neuralgia postherpética. A pesar de ello, los estudios sobre este fármaco son aún escasos y se necesita mayor investigación para establecer su uso en la NPD⁴⁵.

Finalmente, dentro de la familia de medicamentos anticonvulsivantes surge la microgabalina, que ha sido probada en ensayos clínicos en dosis crecientes de 5, 10, 15, 20 y 30 mg al día. Posterior al periodo de evaluación se demostró que las dosis de 30 mg mostraron ser efectivas en disminuir el dolor. A pesar de que las dosis de 15 y 20 mg lograron reducir el dolor, estos resultados no fueron significativos en comparación con el placebo⁴⁶. Sumado a esto, la microgabalina demostró un perfil de efectos adversos muy favorable, siendo los más reportados el mareo, cefalea y somnolencia⁴⁷.

Conclusión

Actualmente, las estrategias diseñadas para el manejo del DN en la DM resultan eficaces en la mayoría de los pacientes al ceñirse a las principales guías de manejo internacionales. No obstante, persiste un grupo pequeño de pacientes que muestra respuestas insuficientes, pequeñas o nulas a los tratamientos convencionales. Por lo tanto, es menester la investigación de nuevas alternativas que permitan expandir las opciones disponibles, con el objetivo de ofrecer mejor calidad de vida a los pacientes.

Referencias

1. Hughes RAC. Peripheral neuropathy. *BMJ*. 2002;324(7335):466-9.
2. Bermejo Cayamcela DM, Álvarez Ochoa RI, Lliguisupa V, Cordero Cordero G, Garcés Ortega JP, Rodríguez Cardenas CS, et al. Tratamiento del dolor postquirúrgico en el servicio de traumatología en un hospital de segundo nivel. *Latinoam Hipertens*. 2019;14(2):194-200.
3. Llerena Freire LF, Acurio Chingo DJ, Zambrano Saldarriaga LC, Izurieta Mera LM, Gordon Escalante VC, Zurita Villacres AX, et al.

- Alternativas emergentes en la farmacoterapia de la neuralgia del trigémino. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter.* 2019;38(2):34–9.
4. Torrealba F E, García M P. Síndrome Cognitivo Doloroso: Descripción Clínica y Experiencia de Tratamiento con Gabapentin. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter.* 2001;20(2):123–7.
 5. Obregon O, Brito S, Brito S, Rojas E, Rojas E, Contreras R, et al. Tratamiento de la neuropatía diabética periférica con calcitonina. *Diabetes Int.* 2010;2(4):90–7.
 6. Girach A, Julian TH, Varrassi G, Paladini A, Vadalouka A, Zis P. Quality of Life in Painful Peripheral Neuropathies: A Systematic Review. *Pain Res Manag.* 2019;2019:2091960.
 7. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(1):136–54.
 8. Gylfadottir SS, Weeracharenkul D, Andersen ST, Niruthisard S, Suwanwalaikorn S, Jensen TS. Painful and non-painful diabetic polyneuropathy: Clinical characteristics and diagnostic issues. *J Diabetes Investig.* 2019;10(5):1148–57.
 9. Feldman EL, Nave K-A, Jensen TS, Bennett DLH. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron.* 2017;93(6):1296–313.
 10. Fernyhough P. Mitochondrial Dysfunction in Diabetic Neuropathy: a Series of Unfortunate Metabolic Events. *Curr Diab Rep.* 2015;15(11):89.
 11. Bauer CS, Nieto-Rostro M, Rahman W, Tran-Van-Minh A, Ferron L, Douglas L, et al. The increased trafficking of the calcium channel subunit $\alpha 2\delta$ -1 to presynaptic terminals in neuropathic pain is inhibited by the $\alpha 2\delta$ ligand pregabalin. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2009;29(13):4076–88.
 12. Ryu JH, Lee PB, Kim JH, Do SH, Kim CS. Effects of pregabalin on the activity of glutamate transporter type 3. *Br J Anaesth.* 2012;109(2):234–9.
 13. Verma V, Singh N, Singh Jaggi A. Pregabalin in neuropathic pain: evidences and possible mechanisms. *Curr Neuropharmacol.* 2014;12(1):44–56.
 14. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, Tsapas A, Wang Z, Carranza Leon BG, et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;161(9):639–49.
 15. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162–73.
 16. Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care.* 2008;31(7):1448–54.
 17. Raskin P, Huffman C, Toth C, Asmus MJ, Messig M, Sanchez RJ, et al. Pregabalin in patients with inadequately treated painful diabetic peripheral neuropathy: a randomized withdrawal trial. *Clin J Pain.* 2014;30(5):379–90.
 18. Zhuo M, Gebhart GF. Biphasic modulation of spinal nociceptive transmission from the medullary raphe nuclei in the rat. *J Neurophysiol.* 1997;78(2):746–58.
 19. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11):2483.
 20. Meng J, Zhang Q, Yang C, Xiao L, Xue Z, Zhu J. Duloxetine, a Balanced Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor, Improves Painful Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy by Inhibiting Activation of p38 MAPK and NF- κ B. *Front Pharmacol.* 2019;10:365.
 21. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology.* 2006;67(8):1411–20.
 22. Hardy T, Sachson R, Shen S, Armbruster M, Boulton AJM. Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control? *Diabetes Care.* 2007;30(1):21–6.
 23. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain.* 2004;110(3):697–706.
 24. Simpson DA. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2001;3(2):53–62.
 25. Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther.* 2003;25(1):81–104.
 26. Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, Simon D, Said G, Le TK, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol.* 2009;9:6.
 27. Adriaensen H, Plaghki L, Mathieu C, Joffroy A, Vissers K. Critical review of oral drug treatments for diabetic neuropathic pain-clinical outcomes based on efficacy and safety data from placebo-controlled and direct comparative studies. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005;21(3):231–40.
 28. Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. *J Clin Pharmacol.* 2012;52(1):6–17.
 29. Subramaniam M, Vaingankar JA, Abdin E, Chong SA. Psychiatric morbidity in pain conditions: results from the Singapore Mental Health Study. *Pain Res Manag.* 2013;18(4):185–90.
 30. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain.* 2005;118(3):289–305.
 31. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, editor. Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD005454.
 32. Boyle J, Eriksson MEV, Gribble L, Gouni R, Johnsen S, Coppini DV, et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care.* 2012;35(12):2451–8.
 33. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD008242.
 34. Joss JD. Tricyclic Antidepressant Use in Diabetic Neuropathy. *Ann Pharmacother.* 1999;33(9):996–1000.
 35. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an “atypical” opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;260(1):275–85.
 36. Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ, Vorsanger GJ, Jordan DM, Xiang J, et al. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(1):147–61.

37. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haussler J, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(1):151–62.
38. Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(10):573–83.
39. Brederson J-D, Kym PR, Szallasi A. Targeting TRP channels for pain relief. *Eur J Pharmacol.* 2013;716(1–3):61–76.
40. Feng Q. Beyond erythropoiesis: The anti-inflammatory effects of erythropoietin. *Cardiovasc Res.* 2006;71(4):615–7.
41. Huang C-T, Chen S-H, Lin S-C, Chen W-T, Lue J-H, Tsai Y-J. Erythropoietin reduces nerve demyelination, neuropathic pain behavior and microglial MAPKs activation through erythropoietin receptors on Schwann cells in a rat model of peripheral neuropathy. *Glia.* 2018;66(11):2299–315.
42. Brines M, Dunne AN, van Velzen M, Proto PL, Ostenson C-G, Kirk RI, et al. ARA 290, a nonerythropoietic peptide engineered from erythropoietin, improves metabolic control and neuropathic symptoms in patients with type 2 diabetes. *Mol Med Camb Mass.* 2015;20:658–66.
43. Shepherd AJ, Mickle AD, Golden JP, Mack MR, Halabi CM, de Kloet AD, et al. Macrophage angiotensin II type 2 receptor triggers neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(34):E8057–66.
44. Anand U, Yiangou Y, Sinisi M, Fox M, MacQuillan A, Quick T, et al. Mechanisms underlying clinical efficacy of Angiotensin II type 2 receptor (AT2R) antagonist EMA401 in neuropathic pain: clinical tissue and in vitro studies. *Mol Pain.* 2015;11:38.
45. Rice ASC, Dworkin RH, McCarthy TD, Anand P, Bountra C, McCloud PI, et al. EMA401, an orally administered highly selective angiotensin II type 2 receptor antagonist, as a novel treatment for postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *Lancet Lond Engl.* 2014;383(9929):1637–47.
46. Vinik A, Rosenstock J, Sharma U, Feins K, Hsu C, Merante D, et al. Efficacy and safety of mirogabalin (DS-5565) for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled, adaptive proof-of-concept phase 2 study. *Diabetes Care.* 2014;37(12):3253–61.
47. Hutmacher MM, Frame B, Miller R, Truitt K, Merante D. Exposure-response modeling of average daily pain score, and dizziness and somnolence, for mirogabalin (DS-5565) in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(1):67–77.



www.revhipertension.com
www.revdiabetes.com
www.revsindrome.com
www.revistaavft.com

Indices y Bases de Datos:
 OPEN JOURNAL SYSTEMS
 REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)
 SCOPUS de Excerpta Medica
 GOOGLE SCHOLAR
 Scielo
 BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud)
 LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)
 Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Universidad Nacional Autónoma de México)
 LIVECS (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud)
 LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)
 PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)
 REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)
 SABER - UCV
 EBSCO Publishing
 PROQUEST