

EL RESIDENTE

EDITORIAL

La relevancia de la configuración
de los equipos de trabajo
en investigación clínica

REVISIÓN - OPINIÓN

Artritis reumatoide y riesgo
de fracturas osteoporóticas

Dímero D: papel en patología trombótica

Factores nutricionales relacionados
con osteoporosis

Sarcopenia en artritis reumatoide

Volumen 13

Enero-Abril 2018



Comité Editorial

El Residente

Dr. Juan Carlos Molina Covarrubias

Director Editorial

Dr. Arnulfo Hernán Nava Zavala

Editor en Jefe

Comité Editorial Invitado

Dr. Carlos Riebeling Navarro

Investigador

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica
UMAE, HP, CMN-SXXI, IMSS

Dr. en C. Jorge Iván Gámez Nava

Investigador Titular

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica
UMAE, HE, CMNO, IMSS
Profesor de los Postgrados de Salud Pública y de Farmacología
CUCS, Universidad de Guadalajara
Miembro del SNI-Nivel III

Dra. en C. María Guadalupe Zavala Cerna

Profesora-Investigadora

Laboratorio de Investigación de la Dirección de Investigación
Decanato Ciencias de la Salud
Universidad Autónoma de Guadalajara
Miembro del SNI-Nivel I

El Residente Año 13, Núm. 1, Enero-Abril 2018. Es una publicación cuatrimestral editada y distribuida por Pfizer S.A. de C.V. a través del Instituto Científico Pfizer. Paseo de los Tamarindos 40, Col. Bosques de las Lomas, C.P. 05120, Del. Cuajimalpa, Ciudad de México. Tel. 5081-8500. Editor responsable: Dr. Arnulfo Hernán Nava Zavala. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo núm. 04-2013-091312364400-102. ISSN 2007-2783. Ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Certificado de Licitud de Título y de Contenido número 15354, este último otorgado por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Diseñada, producida e impresa por Graphimed, S.A. de C.V. Coquimbo 936, Col. Lindavista, C.P. 07300, Del. Gustavo A. Madero, Ciudad de México. Tels. 8589-8527 al 32. Correo electrónico: emyc@medigraphic.com Este número se terminó de imprimir el 21 de mayo de 2018 con un tiraje de 500 ejemplares. El contenido de los artículos, así como las fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores. La reproducción parcial o total sólo podrá hacerse previa autorización del editor de la revista. Toda correspondencia debe ser dirigida al editor responsable al correo electrónico navazava@yahoo.com.mx

EDITORIAL

- La relevancia de la configuración de los equipos de trabajo en investigación clínica** 3
Arnulfo Hernán Nava-Zavala, Juan Carlos Molina-Covarrubias

REVISIÓN - OPINIÓN

- Artritis reumatoide y riesgo de fracturas osteoporóticas** 4
Zandra Gabriela Vizcaíno-Cortés, Alejandra Enríquez-Luna, Yussef Esparza-Guerrero, Karla Paulina Farías-Cuevas, Hugo Alonso Reyes-Reyes, Melissa Ramírez-Villafaña, Alejandra Castro-Jiménez, Ricardo Israel Morales-Lira, Sofía Esmeralda Sánchez-Flores, Saúl Alberto Díaz-Pérez, Laura del Carmen González-López, Ana Miriam Saldaña-Cruz
Esta revisión aborda los aspectos epidemiológicos, el diagnóstico y el tratamiento de fracturas osteoporóticas, las cuales son 1.5 veces más comunes en pacientes con AR en comparación con controles sin la enfermedad.

- Dímero D: papel en patología trombótica** 12
Yubia María López-Salvio, Leidy Johanna Herrera-Rodríguez, Sandra Guzmán-Silahua, Arnulfo Hernán Nava-Zavala, Benjamín Rubio-Jurado
El dímero D es el producto final de la degradación de fibrina que sirve como indicador serológico de la activación de la coagulación y del sistema fibrinolítico. Este artículo revisa aspectos generales que consideran la prueba de dímero D como escrutinio convencional de la trombosis venosa profunda y de la tromboembolia pulmonar.

- Factores nutricionales relacionados con osteoporosis** 23
Valeria Díaz-Rizo, Ana Karen Guzmán-Aguayo, Vania Araujo-Guirado, Melissa Ramírez-Villafaña, Arnulfo Hernán Nava-Zavala, Jorge Iván Gámez-Nava, David Cardona-Müller, Sylvia Elena Totsuka-Sutto, Ernesto Germán Cardona-Muñoz
Se revisa en este manuscrito la relación entre la OP y la alimentación, ya que la falta de nutrientes como calcio y vitamina D, las dietas hipocalóricas, así como el exceso o el déficit en el consumo de proteínas y un estilo de vida sedentario podrían interferir en el balance de calcio y perjudicar la salud del metabolismo óseo.

- Sarcopenia en artritis reumatoide** 31
Melissa Ramírez-Villafaña, Javier Alejandro Aceves-Aceves, Jonathan Eliseo Delgado-Nuño, Zandra Gabriela Vizcaíno-Cortés, Eli Efraín Gómez-Ramírez, Alejandra Castro-Jiménez, Alejandra Enríquez-Luna, Jorge Iván Gámez-Nava, Laura González-López
En esta revisión se informa la frecuencia, los principales mecanismos de producción y las características de la sarcopenia en artritis reumatoide, así como recomendaciones de manejo actual en estos pacientes.

La relevancia de la configuración de los equipos de trabajo en investigación clínica

Arnulfo Hernán Nava-Zavala,* Juan Carlos Molina-Covarrubias**

En el presente número de la revista *El Residente* se publican artículos que revisan puntos de vista sobre temática diversa. En dos de ellos los autores abordan aspectos de pacientes con artritis reumatoide: un manuscrito discute elementos de sarcopenia y el otro, el riesgo de fracturas en estos pacientes. Un tercer texto toca cuestiones nutricionales en pacientes con osteoporosis en general. Finalmente, continuando con la variedad temática, se exponen consideraciones traslacionales de biomarcadores de coagulación, en particular, de fase fibrinolítica en pacientes con patología trombótica.

Existe en estos artículos, entre otras características comunes, la de involucrar equipos de trabajo con profesionales de la salud diversos, tanto por su orientación disciplinar como por un espectro amplio del momento que

cursan de su carrera académica; destaca la composición con alumnos de postgrado, residencias médicas e investigadores experimentados. Esta configuración de los equipos de trabajo resulta deseable, como lo plantea un texto reciente¹ que analiza las características que se asocian con la publicación exitosa de los trabajos de investigación en los que participa personal de la salud en fase de entrenamiento de residencias médicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Atreya AR, Stefan M, Friderici JL, Kleppel R, Fitzgerald J, Rothberg MB. Characteristics of successful internal medicine resident research projects: predictors of journal publication versus abstract presentation. Acad Med. 2018 Feb 6. doi: 10.1097/ACM.0000000000002164. [Epub ahead of print]

* Editor en jefe de la revista *El Residente*.

** Director editorial del Instituto Científico Pfizer.

Correspondencia:

Dr. Arnulfo Hernán Nava-Zavala

E-mail: navazava@yahoo.com.mx

Conflicto de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 14 de febrero de 2018. Aceptado con modificaciones: 14 de marzo de 2018.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

Artritis reumatoide y riesgo de fracturas osteoporóticas

Zandra Gabriela Vizcaíno-Cortés,* Alejandra Enríquez-Luna,* Yussef Esparza-Guerrero,** Karla Paulina Fariñas-Cuevas,*** Hugo Alonso Reyes-Reyes,*** Melissa Ramírez-Villafañá,† Alejandra Castro-Jiménez,* Ricardo Israel Morales-Lira,* Sofía Esmeralda Sánchez-Flores,* Saúl Alberto Díaz-Pérez,‡ Laura del Carmen González-López,§ Ana Miriam Saldaña-Cruz§

RESUMEN. La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica, de etiología multifactorial con presencia de diferentes autoanticuerpos, caracterizada por inflamación poliarticular simétrica de más de tres grupos de articulaciones, sean éstas pequeñas o grandes, causa destrucción en el cartílago articular con incremento de riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas. La osteoporosis es una disminución de la masa ósea con aumento de la resorción ósea y disminución de la formación que conlleva a la fragilidad de la microarquitectura del hueso. Las fracturas osteoporóticas son 1.5 veces más comunes en pacientes con AR en comparación con controles sin la enfermedad. Su patogénesis es multifactorial con factores genéticos y epidemiológicos relacionados con la enfermedad y tratamientos, principalmente el uso indiscriminado de glucocorticoides, entre otros. Con relación a fracturas vertebrales, éstas se observan de dos a tres veces más que en población general. Esta revisión aborda los aspectos epidemiológicos, el diagnóstico y el tratamiento de fracturas osteoporóticas.

Palabras clave: Artritis reumatoide, osteoporosis, fractura osteoporótica.

ABSTRACT. *Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease, of multifactorial etiology with the presence of different autoantibodies, characterized by symmetrical polyarticular inflammation of more than three groups of joints including small and large, causes destruction in the articular cartilage with increased risk of osteoporosis and osteoporotic fractures. Osteoporosis is a decrease in bone mass, with increased bone resorption and decreased formation, leading to the fragility of microarchitectural bone. Osteoporotic fractures are 1.5 times more common in RA patients compared to controls without the disease. Its pathogenesis is*

* Médico pasante de Servicio Social en Investigación (Programa Nacional de Servicio Social en Investigación en Salud, Secretaría de Salud), Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

** Universidad Autónoma de Coahuila. Unidad Torreón. Torreón, Coahuila, México.

*** Universidad Autónoma de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

+ Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Universidad de Colima.

++ Alumno de Pregrado de la Carrera de Químico-Farmacéutico-Biólogo. Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías. Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

+++ Departamento de Medicina Interna-Reumatología, Hospital General Regional 110, IMSS. Guadalajara, Jalisco, México. Receptora de la beca de excelencia en investigación. Fundación IMSS.

§ Departamento de Fisiología. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia:

Ana Miriam Saldaña-Cruz

E-mail: sunday_mzt@hotmail.com

Conflictos de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 10 de febrero de 2018. Aceptado con modificaciones: 14 de marzo de 2018.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medicographic.com/elresidente

multifactorial with genetic and epidemiological factors related to the disease and treatments, mainly the indiscriminate use of glucocorticoids, among others. In relation to vertebral fractures, these are observed two to three times more often than in the general population. This review addresses the epidemiological, diagnostic and treatment aspects of osteoporotic fractures.

Key words: Rheumatoid arthritis, osteoporosis, osteoporotic fracture.

GENERALIDADES DE LA AR

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica, caracterizada por inflamación sinovial persistente, dolor crónico, erosiones óseas, destrucción articular y presencia de diversos autoanticuerpos.^{1,2} La AR tiene una prevalencia en México de 1.6% y es más frecuente en el sexo femenino de 5:1 hasta 9:1.^{3,4} Puede presentarse a cualquier edad, pero tiene un pico de incidencia entre la cuarta y quinta década de la vida.^{5,6} El diagnóstico de AR está basado en criterios clínicos apoyados por estudios de laboratorio y gabinete. Los pacientes tienen generalmente una poliartritis simétrica que afecta muñecas, articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, articulaciones de los pies, codos, hombros, rodillas, caderas y tobillos, aunque en ocasiones pueden afectar sólo algunas de estas articulaciones, la rigidez matinal de una hora o más es característica en pacientes no tratados, así como un dolor persistente de predominio nocturno y al levantarse, fatiga y algunas veces se acompaña de manifestaciones extraarticulares como nódulos reumatoideos (frecuentemente en superficies extensoras de codos), síndrome de Sjögren (sequedad ocular y de boca con inflamación de glándulas lagrimales y salivales, principalmente de menor tamaño), anemia crónica, vasculitis cutánea, fenómeno de Raynaud (presencia de palidez, eritema y cianosis de los dedos con la exposición al frío por vasoespasmo), manifestaciones pulmonares como neumonitis y nódulos reumatoideos pulmonares, entre otros.⁴ Las características de laboratorio que se observan con más frecuencia son elevación de los niveles de proteína C-reactiva (PCR) o de velocidad de sedimentación globular (VSG), ambos exámenes son reactantes de fase aguda que están asociados a la actividad de la enfermedad. Entre

los anticuerpos que apoyan el diagnóstico destacan: 1) factor reumatoide (FR) con una sensibilidad de 69% y una especificidad de 85%,⁷ 2) los anticuerpos que se unen a proteínas citrulinadas o ACPAS, entre los que se incluyen los anticuerpos antipéptidos citrulinados cílicos (anti-CCP) y los anticuerpos anti-vimentina citrulinada mutada (anti-VCM), 3), otros anticuerpos recientemente descritos como los anticarbamilados (anti-Carp) y anticuerpos dirigidos con la enzima PAD (anti-PAD). Los ACPAS incrementan la sensibilidad y especificidad para apoyo del diagnóstico y están asociados a manifestaciones más severas de la enfermedad incluyendo manifestaciones extraarticulares.^{4,8} Existen diversos criterios de clasificación para AR, de los cuales los que más se usan son los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) elaborados en 1987, tienen una sensibilidad que varía entre 75-95% y una especificidad de 73-95%.^{9,10} En 2010 se publicaron los nuevos criterios de clasificación con la finalidad de identificar la enfermedad en etapas tempranas, se adicionaron anticuerpos antipéptidos citrulinados (ACPAS) en títulos altos, aumento de reactantes de fase aguda con duración ≤ seis semanas y presencia confirmada de sinovitis; suprimiéndose la rigidez matutina y las manifestaciones tardías.¹¹

La pérdida progresiva e irreversible del tejido articular en pacientes con AR resulta de la inflamación crónica y produce desgaste de hueso subcondral, aumentando el riesgo de generar patologías secundarias como la osteoporosis.

OSTEOPOROSIS EN ARTRITIS REUMATOIDE

La osteoporosis se define como la pérdida de masa ósea con deterioro de la microarquitectura, pérdida de trabéculas óseas que llevan a

fragilidad ósea y mayor propensión a fracturas. En AR se ha reportado mayor riesgo de osteoporosis llegando a ser dos veces mayor que el de la población general.¹ Se considera que la osteoporosis es una manifestación extraarticular de la AR que está presente en una de cada cuatro mujeres mexicanas con AR.¹²

Las causas que generan osteoporosis en AR son multifactoriales, entre las que destacan: a) factores epidemiológicos generales como la edad de las pacientes, peso bajo y menopausia, b) factores asociados con la enfermedad como la disminución de la actividad física e incluso la discapacidad producida por la enfermedad, la actividad inflamatoria de la AR que se acompaña de incremento de citocinas como IL-6, TNF- α o IL-1 β que pueden propiciar la activación de osteoclastos y por tanto de la resorción ósea, c) ciertos tratamientos que se utilizan con frecuencia en AR pueden afectar al incrementar la resorción ósea, incluyendo el uso crónico de glucocorticoides a dosis de 10 mg diarios de prednisona o equivalente.^{1,13} Por otro lado existen fármacos utilizados en AR que parecen actuar favorablemente incrementando la densidad mineral ósea como son el uso de agentes biológicos particularmente bloqueadores de citocinas relacionadas con la desmineralización ósea y d) el incremento de anticuerpos contra péptidos cílicos citrulinados y factor reumatoide, factores que en algunos estudios se ha observado tienen relación con la disminución de la densidad mineral ósea y osteoporosis.¹⁴⁻¹⁶

La consecuencia más directa de la osteoporosis es la fractura ósea, tiene origen multifactorial y al combinarse los factores de riesgo de fractura acompañados de los datos arrojados por la densitometría nos ayudan a que haya un aumento de la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico y con ello lograr establecer las medidas preventivas y el tratamiento oportuno para disminuir y optimizar los recursos sanitarios.¹⁷

FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS

Se considera como fractura osteoporótica toda fractura que se presenta en una persona con o sin

diagnóstico conocido de osteoporosis y cuyo mecanismo fisiopatológico involucra un traumatismo de bajo impacto, se excluyen las fracturas que ocurren en el contexto de un proceso neoplásico.^{18,19}

Existen dos picos de incidencia para las fracturas osteoporóticas, el primero durante la adolescencia, que es de tipo traumático y predomina en huesos largos y el segundo durante la vejez, que se produce por traumatismos mínimos y predomina principalmente en muñeca, vértebras y cadera.²⁰

Datos del año 2000 reportan que hubo 9 millones de fracturas osteoporóticas en el mundo, de las cuales más de la mitad se presentaron en Europa y Estados Unidos distribuyéndose de la siguiente manera: 1.6 millones en cadera, 1.7 millones en antebrazo, 1.4 millones vertebrales, pero se proyecta que en el futuro aumentarán.²¹

Las fracturas osteoporóticas se clasifican en no vertebrales y vertebrales. Dentro de las no vertebrales las de cadera, muñeca y húmero son las más frecuentes, pero muchas otras se relacionan con fragilidad ósea, a diferencia de las fracturas de cara y tobillo que carecen de relación clara con la disminución de la DMO, por lo que no se consideran osteoporóticas.²²

FRACTURAS NO VERTEBRALES

Fracturas de cadera y muñeca

Las fracturas de cadera se consideran las más importantes debido a su alta tasa de morbilidad, aproximadamente 25% de los pacientes necesitará cuidados en su domicilio. Además su prevalencia aumenta de manera importante con la edad y se presentan con doble frecuencia en mujeres que en hombres. Gran parte de éstas son a consecuencia de una caída desde su propia altura. Se ha reportado un riesgo global de fractura de cadera a partir de los 50 años de edad de 11.4% en mujeres del Reino Unido, la incidencia varía sustancialmente de una población a otra, pero es más alta en individuos caucásicos.²³

Las fracturas de muñeca generalmente ocurren cuando existe una caída cuyo impacto se amortigua de manera automática con los brazos

en extensión.²⁴ Se ha destacado un aumento de la incidencia en las mujeres que se encuentran entre 40 y 65 años, asociado a una alteración de los reflejos neuromusculares causada por el mismo envejecimiento.²⁴

FRACTURAS VERTEBRALES

Son las fracturas localizadas en el espacio discal y/o cuerpo vertebral, su prevalencia es difícil de calcular, ya que dos tercios de éstas cursan de manera asintomática. Se presentan principalmente en mujeres mayores de 50 años y son diagnosticadas por estudios de imagen, uno de los más utilizados es la radiografía con proyecciones laterales de columna lumbar y dorsal.²⁵ Se caracterizan por la pérdida de por lo menos 20% de la altura global o en la porción anterior, media o posterior en comparación con la vértebra adyacente y también por una disminución mayor de 4 mm de la altura vertebral con respecto a controles previos.²⁶

ÍNDICES DE RIESGO DE FRACTURAS VERTEBRALES

Las fracturas osteoporóticas pueden clasificarse según Genant en tres tipos con base en la porción afectada (*Cuadro I*) y presenta tres grados de severidad en función de la pérdida de la altura del cuerpo vertebral (*Cuadro II*), tomando en cuenta la medición de los cuerpos vertebrales de T4 a L5.²⁶

Cuadro I. Tipo de fractura (anterior, central y posterior).	
Aplastamiento	Disminución de la altura central
Biconcavidad	Disminución de la altura central
Acuñamiento anterior	Disminución de la altura anterior

Cuadro II. Grado de severidad.	
Grado I	20%
Grado II	20-40%
Grado III	> 40%

Las fracturas osteoporóticas tienen una evolución asintomática hasta que se manifiesta el desarrollo de la misma, por lo que es importante valorar el riesgo de fracturas. Para ello se han propuesto varias escalas clínicas que tienen en cuenta los factores de riesgo más importantes.²⁷

Debido a los problemas que presentan las escalas de valoración de riesgo de masa ósea baja, se han creado otras escalas que valoran el riesgo de fracturas osteoporóticas, ayudando así a seleccionar a los pacientes en quienes está indicado iniciar tratamiento farmacológico y no farmacológico.²⁸

ÍNDICE PVFI (PREVALENT VERTEBRAL FRACTURE INDEX)

Este índice permite identificar a las mujeres postmenopáusicas con fractura vertebral. El punto de corte se establece a partir de cuatro puntos, tienen una sensibilidad de 65.5% y una especificidad de 68.6%. En el *cuadro III* se muestran las características consideradas en este índice.²⁹

ÍNDICE FRACTURE

Este índice se desarrolló basado en los datos del estudio SOF (*Study of Osteoporotic Fractures*) y fue validado en una cohorte de pacientes denominada EPIDOS (*Épidémiologie de*

Cuadro III. Índice de PVFI.	
Antecedente de fractura vertebral	+ 6 puntos
Antecedente de fractura no vertebral	+ 1 punto
Pérdida de altura desde los 25 años	2-4 cm + 1 punto 4 cm + 2 puntos
Edad	60-69 años + 1 punto 70-79 años + 2 puntos ≥ 80 años + 3 puntos
Diagnóstico previo de osteoporosis	+ 1 punto

l'osteoporose). Este índice nos permite identificar a las mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fractura tanto vertebral y no vertebral y de cadera en un plazo de cinco años, con lo que se logrará hacer una intervención precoz. La utilidad de este índice sin densitometría presenta una sensibilidad de 66% y una especificidad de 66.3%, con un punto de corte de cuatro. Con el uso de la densitometría aumenta su sensibilidad hasta 78.6% y la especificidad es de 61.7%, con un punto de corte de seis. En el siguiente cuadro IV se muestran las variables.³⁰

Cuadro IV. Índice FRACTURE.	
Variable	Puntuación
1. ¿Cuál es su edad actual?	
< 65 años	0
65-69 años	1
70-74 años	2
75-79 años	3
80-84 años	4
≥ 85 años	5
2. ¿Ha presentado alguna fractura después de los 50 años?	
Sí	1
No/No lo sabe	0
3. ¿Ha sufrido su madre una fractura de cadera después de los 50 años?	
Sí	1
No/No lo sabe	0
4. ¿Pesa usted 57 kg o menos?	
Sí	1
No	0
5. ¿Fuma actualmente?	
Sí	1
No	0
6. ¿Habitualmente necesita utilizar los brazos para levantarse de la silla?	
Sí	2
No/No lo sabe	0
7. Resultado de la densitometría de cadera total (puntuación T) (si la tiene)	
Puntuación T ≥ 1	0
Puntuación T entre -1 y -2	2
Puntuación T entre -2 y -2.5	3
Puntuación T < -2.5	4

HERRAMIENTA FRAX

Es la escala para valoración de riesgo de fractura que más se usa a nivel mundial, fue desarrollada como herramienta para el cálculo del riesgo de fractura osteoporótica mayor (hombro, antebrazo y vertebral) y cadera a 10 años en pacientes con rango de edad de 40 a 90 años, basándose en modelos desarrollados a partir de estudios poblacionales de riesgo elevado, moderado y bajo, además incluye criterios que se evalúan en una corta encuesta clínica sin pruebas de laboratorio y puede realizarse con o sin los valores de densitometría.³¹

Cuenta con tablas que pueden usarse tanto en hombres como en mujeres mayores de 50 años y es posible calcular la probabilidad de fracturas osteoporóticas mayores de 10 años o de cadera de acuerdo con el número de factores de riesgo que presente. Dichas probabilidades se obtienen con base en el índice de masa corporal o mediante la densitometría ósea tomando el valor de la puntuación T del cuello femoral, aunque si se tienen ambos valores, es mejor utilizar el valor de la densitometría, ya que es la variable que mejor determina el riesgo. En el cuadro V se muestran los factores de riesgo que incluyen esta herramienta.³¹

Cuadro V. Factores de riesgo incluidos en el índice FRAX.

Edad
Sexo
Peso
Estatura
Fractura previa
Padres con fractura de cadera
Fumador activo
Glucocorticoides
Artritis reumatoide
Osteoporosis secundaria
Alcohol, tres o más dosis por día
Densidad mineral ósea (DMO)

TRATAMIENTO DE OSTEOPOROSIS Y PREVENCIÓN DE FRACTURAS VERTEBRALES EN ARTRITIS REUMATOIDE

El principal objetivo en el paciente con artritis reumatoide que presenta un diagnóstico de osteoporosis es detener la pérdida progresiva de densidad mineral ósea, disminuyendo el riesgo de fracturas y por tanto mejorando su calidad de vida. Dicho objetivo se obtiene gracias a medidas que incluyen modificaciones del estilo de vida, apoyo nutricional y terapias farmacológicas.³⁶

Vitamina D y calcio: el adecuado consumo de estos dos elementos es de suma importancia en el manejo de osteoporosis. Dicha medida tiene especial importancia en pacientes con artritis reumatoide, debido a que se ha estudiado la existencia de una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D y por tanto de disminución de la absorción de calcio en el paciente con artritis reumatoide. Este hecho nos resalta la importancia de suplementos oportunos en pacientes con factores de riesgo.³² Aun cuando dicha medida es de utilidad en el manejo de osteoporosis, por sí sola no ha mostrado ser suficiente en la prevención de fracturas.³³

Ejercicio: al paciente con artritis reumatoide se le dificulta el ejercicio físico a causa del carácter deformante y limitante de la enfermedad. Se ha confirmado que la actividad física regular puede mediar menor disminución de la densidad mineral ósea. Sin embargo, no existe evidencia suficiente para sustentar la utilidad de actividad física en la prevención de fracturas osteoporóticas.^{33,34}

La Fundación Nacional para Osteoporosis (NOF) recomienda empezar tratamiento farmacológico en todos aquellos pacientes que cumplan al menos una de las siguientes situaciones clínicas: fractura vertebral (clínica o asintomática) o fractura de cadera, diagnóstico de osteoporosis por DXA de cadera o columna lumbar con T-score de ≤ 2.5 y mujeres postmenopáusicas u hombres mayores de 50 años que presenten diagnóstico de osteopenia en cuello femoral, cadera total y columna lumbar con riesgo de

fractura a tres años en cadera de $\geq 3\%$ o de fractura mayor osteoporótica $\geq 20\%.$ ³⁵

Dentro de las opciones en la terapia farmacológica se incluyen las siguientes:

Bifosfonatos: son el grupo de elección en la osteoporosis postmenopáusica, osteoporosis en hombres y osteoporosis inducida por glucocorticoides. Su mecanismo de acción es reducir la actividad de osteoclastos disminuyendo el desarrollo de sus precursores e induciendo apoptosis en los osteoclastos maduros. A este grupo pertenecen el alendronato, risedronato y ácido zoledrónico.³⁶ Algunas series han mostrado que el uso de risedronato y alendronato reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en pacientes postmenopáusicas y en hombres con osteoporosis disminuye el riesgo de fractura. El ácido zoledrónico reduce significativamente el riesgo de fractura vertebral radiográfica en hombres con osteoporosis.³⁶

Terapia estrogénica: los estrógenos influyen en el remodelado óseo al inhibir la expresión de RANKL y promover la síntesis de osteoprotegerina, lo cual da como resultado final la inhibición de la maduración de osteoclastos.³⁷ Por lo tanto, la terapia simple o en combinación con progestágenos es de utilidad en el manejo del paciente con osteoporosis. No obstante, esta terapia se ha asociado a alteraciones miocárdicas, riesgo de enfermedad cerebrovascular o a desarrollo de cáncer de mama.³⁷ Además la información es controversial respecto a su utilidad para la prevención de fracturas vertebrales.³³

Moduladores selectivos de los receptores de estrógeno: dichos medicamentos han demostrado tener efecto significativo en la reducción de riesgo de fracturas en 30% en pacientes con una fractura vertebral previa y en 55% en aquéllos que no presentaron fracturas previas. Sin embargo, no se ha confirmado su efectividad en la reducción de riesgo de fracturas no vertebrales.^{33,35}

Hormona paratiroidea: teriparatida es un agente anabólico que se asocia a una reducción significativa del riesgo de fracturas no ver-

tebrales hasta en 65%. Se indica en pacientes con un alto riesgo de fractura, en particular en aquéllos que se asocian a tratamiento con glucocorticoides.^{33,35}

Denosumab: es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el RANKL, un ligando encar-

gado de promover la maduración osteoclástica. Por lo tanto, disminuye la actividad resortiva del osteoclasto. Se ha observado reducción en la incidencia de fracturas vertebrales hasta en 68%, fracturas de cadera en 40% y otras fracturas osteoporóticas en 20%.^{33,35}

BIBLIOGRAFÍA

1. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011; 365 (23): 2205-2219.
2. Kim SY, Schneeweiss S, Liu J, Solomon DH. Effects of disease-modifying antirheumatic drugs on nonvertebral fracture risk in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res.* 2012; 27 (4): 789-796.
3. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2010; 376 (9746): 1094-1108.
4. Gonzalez-Lopez L, Rocha-Muñoz AD, Ponce-Guarneros M, Flores-Chavez A, Salazar-Paramo M, Nava A et al. Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) and anti-mutated citrullinated vimentin (anti-MCV) relation with extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *J Immunol Res.* 2014; 2014: 536050.
5. Mota LM, Cruz BA, Brenola CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB et al. Guidelines for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2013; 53(2): 141-157.
6. Ruiz A, Álvaro J, Sánchez J. Manual SER de las enfermedades reumáticas. 3^a ed. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana; 2002. pp. 257-285.
7. Dörner T, Egerer K, Feist E, Burmester GR. Rheumatoid factor revisited. *Curr Opin Rheumatol.* 2004; 16 (3): 246-253.
8. Díaz-Toscano ML, Olivas-Flores EM, Zavaleta-Muñiz SA, Gamez-Nava JI, Cardona-Muñoz EG, Ponce-Guarneros M et al. Comparison of two assays to determine anti-citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis in relation to other chronic inflammatory rheumatic diseases: assaying anti-modified citrullinated vimentin antibodies adds value to second-generation anti-citrullinated cyclic peptides testing. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 198198.
9. Acevedo-Vásquez EM. Some aspects of rheumatoid arthritis in Peru. *Rev Soc Peru Med Interna.* 2012; 25 (1): 31-37.
10. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31 (3): 315-324.
11. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (9): 2569-2581.
12. Alcaraz-Lopez MF, Gonzalez-Lopez L, Aguilar-Chavez L, Lopez-Olivio MA, Loaiza-Cardenas C, Gamez-Nava JI. Performance of albrand index for identifying low bone density in rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology.* 2006; 33 (2): 408-409.
13. Hauser B, Riches PL, Wilson JF, Horne AE, Ralston SH. Prevalence and clinical prediction of osteoporosis in a contemporary cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014; 53 (10): 1759-1766.
14. Llorente I, Merino L, Ortiz AM, Escolano E, González-Ortega S, García-Vicuña R et al. Anti-citrullinated protein antibodies are associated with decreased bone mineral density: baseline data from a register of early arthritis patients. *Rheumatol Int.* 2017; 37 (5): 799-806.
15. Wysham KD, Shoback DM, Imboden JB Jr, Katz PP. Association of high anti-cyclic citrullinated peptide seropositivity and lean mass index with low bone mineral density in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Nov 5. doi: 10.1002/acr.23440. [Epub ahead of print]
16. Heidari B, Hassanjani-Roushan MR. Rheumatoid arthritis and osteoporosis. *Caspian J Intern Med.* 2012; 3 (3): 445-446.
17. Ferrer A, Estrada MD, Borràs A, Espallargues M. Bone densitometry measurement and osteoporosis monitoring guide for the assessment of risk fracture. *Med Clin (Barc).* 2009; 132 (11): 428-436.
18. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int.* 2001; 12 (5): 417-427.
19. Warriner AH, Patkar NM, Curtis JR, Delzell E, Gary L, Kilgore M et al. Which fractures are most attributable to osteoporosis? *J Clin Epidemiol.* 2011; 64 (1): 46-53.
20. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006; 17 (12): 1726-1733.
21. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int.* 1997; 7 (5): 407-413.
22. Stone KL, Seeley DG, Lui LY, Cauley JA, Ensrud K, Browner WS et al. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res.* 2003; 18 (11): 1947-1954.
23. Johnell O, Gullberg B, Allander E, Kanis JA; MEDOS Study Group. The apparent incidence of hip fracture in Europe: a study of national register sources. *Osteoporos Int.* 1992; 2 (6): 298-302.

24. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2005; 16 Suppl 2: S3-S7.
25. Cooper C, O'Neill T, Silman A. The epidemiology of vertebral fractures. European Vertebral Osteoporosis Study Group. *Bone*. 1993; 14 Suppl 1: S89-S97.
26. El Maghraoui A, Rezqi A, El Mrahi S, Sadni S, Ghoulani I, Mounach A. Osteoporosis, vertebral fractures and metabolic syndrome in postmenopausal women. *BMC Endocr Disord*. 2014; 14: 93.
27. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res*. 2000; 15 (4): 721-739.
28. Seeley DG, Browner WS, Nevitt MC, Genant HK, Scott JC, Cummings SR. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med*. 1991; 115 (11): 837-842.
29. Vogt TM, Ross PD, Palermo L, Musliner T, Genant HK, Black D et al. Vertebral fracture prevalence among women screened for the Fracture Intervention Trial and a simple clinical tool to screen for undiagnosed vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Mayo Clin Proc*. 2000; 75 (9): 888-896.
30. Duboeuf F, Hans D, Schott AM, Kotzki PO, Favier F, Marcelli C et al. Different morphometric and densitometric parameters predict cervical and trochanteric hip fracture: the EPIDOS Study. *J Bone Miner Res*. 1997; 12 (11): 1895-1902.
31. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Ström O, Borgström F. Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2010; 21 Suppl 2: S407-S413.
32. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Lyraiki A, Raftakis I, Antoniadis C. Vitamin D and rheumatoid arthritis. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2012; 3 (6): 181-187.
33. Qaseem A, Forciea MA, McLean RM, Denberg TD; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017; 166 (11): 818-839.
34. Nikander R, Sievänen H, Heinonen A, Daly RM, Uusi-Rasi K, Kannus P. Targeted exercise against osteoporosis: A systematic review and meta-analysis for optimising bone strength throughout life. *BMC Med*. 2010; 8: 47.
35. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014; 25 (10): 2359-2381.
36. Silverman SL, Maricic M. Recent developments in bisphosphonate therapy. *Semin Arthritis Rheum*. 2007; 37 (1): 1-12.
37. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab*. 2012; 23 (11): 576-581.

Dímero D: papel en patología trombótica

Yubia María López-Salvio,*,** Leidy Johanna Herrera-Rodríguez,*,**
Sandra Guzmán-Silahua,*** Arnulfo Hernán Nava-Zavala,***,+
Benjamín Rubio-Jurado*,***,++

RESUMEN. El dímero D (DD) es el producto final de la degradación de fibrina que sirve como indicador serológico de la activación de la coagulación y del sistema fibrinolítico. Actualmente se considera la prueba de DD como escrutinio convencional de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la tromboembolia pulmonar (TP). Las causas de los procesos trombóticos pueden ser hereditarias o adquiridas. En el grupo de causas hereditarias se encuentran mutaciones de los factores de la coagulación (mutación G1691a del factor V [FV Leiden], mutación del gen G20210A de la protrombina) y deficiencia de anticoagulantes naturales (proteína C, S y de la antitrombina III). Los factores adquiridos son principalmente las enfermedades autoinmunes, cáncer, obesidad, embarazo, cirugías, entre otros. En los últimos años se ha descrito la activación de la cascada de la coagulación y fibrinólisis detectables por la presencia de DD positivos en otras enfermedades que no son TVP y TE, algunos ejemplos son: disección de la aorta, infarto agudo al miocardio, enfermedad vascular cerebral, esterilidad, embarazo, enfermedades metabólicas, entre otras. Con lo anterior es posible concluir que el DD es una prueba estándar en TVP y TE y puede ser un predictor de actividad biológica de los sistemas de la coagulación y fibrinólisis en algunas enfermedades. Estas enfermedades pueden agruparse en procesos inflamatorios, autoinmunidad y daño vascular. Por otra parte, el DD puede ser un auxiliar en la toma de decisiones sobre la tromboprophilaxis y el tiempo de tratamiento antitrombótico en estas enfermedades.

Palabras clave: Dímero D, trombosis, trombofilia, trombosis venosa profunda.

ABSTRACT. *D-dimer is the final product of the fibrin degradation which is used as an indicator of plasma coagulation and fibrinolytic system. Currently D dimmer testing is considered as a conventional scrutiny of deep vein thrombosis and the pulmonary embolism. The causes of thrombotic process can be inherited or acquired. In the inherited group we can found clotting factor mutation (factor V Leiden G1691a mutation), prothrombin gen 20210A mutation and endogenous anticoagulant deficiency (protein C, S and antithrombin III). Among the acquired factors is mainly the presence of autoimmune, cancer and obesity diseases, pregnant and surgery. In recent years there has described the activation of the coagulation cascade and the fibrinolysis detectable by the presence of positive D dimer in others pathologies different than deep vein thrombosis and thromboembolism,*

* Departamento Clínico de Hematología, UMAE, HE, Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), IMSS.

** Programa de Especialización en Hematología, CUCE, Universidad de Guadalajara. Programa Nacional de Postgrados de Calidad, CONACyT.

*** Unidad de Investigación Biomédica 02, UMAE, HE, CMNO, IMSS.

+ Programa Internacional de la Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Guadalajara.

++ Consulting and Research Division, Universidad de Monterrey.

Correspondencia:

Benjamín Rubio-Jurado MD, PhD

Departamento de Hematología UMAE, HE, CMNO, IMSS.

Belisario Domínguez No. 1000, Col. Independencia, CP. 44340, Guadalajara, Jalisco, México. Tel: (+52 33) 3668-3000, ext. 31439
E-mail: rubio@oncologia.org.mx

Conflictos de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 14 de febrero de 2018. Aceptado con modificaciones: 14 de marzo de 2018.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

for example: aortic dissection, ischemic heart disease, stroke, infertility, pregnancy, metabolic diseases, and others. By the foregoing it can be concluded that the D dimer is a standard test for deep vein thrombosis and thromboembolism and it can be a predictor of biological activity of coagulation and fibrinolysis systems in some diseases. These diseases can be grouped into inflammatory processes, autoimmunity and vascular damage; D dimer can also be an auxiliary in the take decision on thromboprophylaxis and time of antithrombotic therapy in these diseases.

Key words: D-dimer, thrombosis, thrombophilia, deep vein thrombosis.

INTRODUCCIÓN

El dímero D es el producto de la degradación de fibrina (componente principal del trombo) por la plasmina, (enzima fibrinolítica). El fibrinógeno se convierte en fibrina por acción enzimática de la trombina, la cual se une a los fibrinopéptidos A y B, dando como resultado la dimerización de los dominios D. La fibrina es el producto final de la cascada de la coagulación. Posteriormente se produce la unión de la terminación C con el factor XIII y la red de fibrina insoluble. En la degradación de la fibrina interviene la plasmina, ésta proteoliza sus uniones y genera dímeros D y fragmento E.¹ Por lo tanto, la presencia del dímero D indica la activación de la coagulación y del sistema fibrinolítico.^{1,2}

Para entender mejor la formación del dímero D es fundamental conocer la estructura del fibrinógeno, la cual está compuesta por tres pares de cadenas de polipéptidos llamados A α , B β y γ . Las seis cadenas están sostenidas entre sí por puentes disulfuro, la región N-terminal, llamada región N-DSK, es una de las partes finales de la molécula. La región N-DSK es parte de la estructura nodular llamada dominio E. Las seis cadenas emergen de esta área de la molécula para formar dos paquetes laterales que contienen una cadena de cada polipéptido (A α , B β y γ). La región terminal C de cada paquete se une para formar dos nódulos separados llamados dominios D, quedando expuestas las cadenas α y β .³

ACTIVACIÓN DEL SISTEMA DE LA COAGULACIÓN Y LA GENERACIÓN DE DÍMERO D

Dentro de los vasos sanguíneos la homeostasis se mantiene gracias al equilibrio de elemen-

tos proteínicos y celulares procoagulantes y anticoagulantes, lo que determina una óptima irrigación sanguínea en órganos y sistemas. La hemostasia primaria y secundaria establecen el mecanismo de activación de la coagulación.⁴

1. Hemostasia primaria: se inicia con la activación del endotelio, se describen dos formas de activación: daño físico del endotelio con pérdida de la solución de continuidad del mismo exponiendo elementos subendoteliales y por activación del endotelio sin daño físico. La hemostasia primaria se caracteriza principalmente por la agregación plaquetaria e interacción de los componentes tisulares, las proteínas plasmáticas y sus receptores.⁵ Despues de presentarse el daño vascular, las plaquetas inician una serie de reacciones (rodamiento, adhesión, secreción) dependientes de elementos relacionados con la activación endotelial como colágena, factor von Willebrand, P-selectina, E-selectina e integrinas, entre otros.⁶ La plaqueta sufre cambios morfológicos como el aumento de su superficie, expone receptores y previo a la etapa de secreción se produce una unión más estable con el endotelio mediado por integrinas.⁷ En la etapa de secreción la plaqueta libera tromboxano A2, ADP, calcio y serotonina contenidos en sus gránulos; se inicia la agregación y reclutamiento de mayor número de plaquetas así como la contracción del músculo liso de los vasos sanguíneos.⁴ Otro de los productos de los gránulos α (tipos de gránulos que predominan en las plaquetas) es la fibronectina, la cual se secreta después de la estimulación plaquetaria por la trombina o el colágeno, aunque su función no se conoce con claridad, se sabe que facilita la unión entre las plaquetas y diversas proteínas.

La trombospondina es una proteína parecida a la lectina, constituye 20-30% de las secre-

ciones plaquetarias después de su activación, interactúa en el fibrinógeno y se une a receptores de la membrana de las plaquetas para efectuar una estabilización de la agregación plaquetaria.^{3,8}

2. Hemostasia secundaria: corresponde a la activación de la cascada de la coagulación. Los factores de la coagulación son proteínas presentes en la sangre que participan y forman parte del coágulo sanguíneo. Se conocen hasta el momento 12: I fibrinógeno, II trombina, III factor tisular, IV calcio, V proacelerina, VII proconvertina, VIII antihemofílico, IX componente tromboplastínico del plasma o factor de Christmas, X factor de Stuart-Power, XI antecedente tromboplastínico del plasma, XII factor Hageman y XIII factor estabilizador de la fibrina. De éstos existen factores dependientes de la vitamina K como el factor II, VII, IX y X.⁹

El sistema de coagulación se activa mediante la vía extrínseca y la vía intrínseca, el producto final de éste es la formación de fibrina.

La vía extrínseca se activa mediante el complejo factor tisular + factor VII + calcio. El factor tisular se expone a la circulación posterior al daño o estimulación del endotelio,^{10,11} está contenido en los gránulos dentro de la célula endotelial y normalmente no está en contacto con el flujo sanguíneo. Al expresarse el factor tisular en la membrana endotelial, activa el factor VII, formando factor VIIa. El complejo FVIIa-FT actúa en el factor IX y el factor X y se convierten en sus formas enzimáticas FIXa y FXa, estos factores activados actúan en la protrombina para generar trombina, además servirán como amplificadores para la activación del FIX.^{4,12}

La vía común inicia con la formación de la enzima activa del factor X (FXa); el FXa y el FVa se unen a las plaquetas activadas para formar el complejo protrombinasa que forma trombina a partir de la protrombina. El FV circulante se activa directamente por el FXa, pero la mayor parte de su activación es producida por la primera trombina generada durante el proceso de coagulación, la cual también funciona como activador del factor VIII (en la vía intrín-

seca) que posteriormente servirá como cofactor importante junto con el FIXa para la activación del FX.^{4,12}

La activación de la protrombina continúa después de la formación de la fibrina, ocasionalmente que la trombina siga formándose después de la generación del producto final. Esta trombina es fundamental para la activación del factor FXIII y de los inhibidores de la fibrinólisis. La importancia del FXIII radica en la estabilización del tapón de fibrina, el cual cataliza las uniones covalentes del fibrinógeno.^{4,11}

La vía intrínseca es una vía alternativa de la coagulación, inicia con la activación del factor XII, la presencia de la precalicreína, el cininógeno AMP y el factor XI que resultan en la formación del FXIa, que más tarde activará el factor IX y formará un complejo junto con el FVIII que se encuentra en la circulación unido al factor von Willebrand, siendo liberado por mediadores de trombina para formar FVIIIa.⁴ Este complejo por último activa el factor X, incorporándose a la vía común y así completa la formación de monómeros de fibrina.¹³ Se describe actualmente un modelo celular de la coagulación que muestra que la formación de fibrina no es exclusivamente lineal y resaltan tres fases:

- 1) **Iniciación:** en la que el bajo grado de producción de trombina genera la activación de plaquetas y la formación de red de fibrina, dependientes de la concentración del complejo FT-VIIa y de su inhibidor.
- 2) **Propagación:** en ella ocurre la mayor parte de la producción de trombina.
- 3) **Terminación:** en ésta se inhibe la activación de la protrombina y se inactiva la trombina libre.¹⁰

Inhibidores para mantener un buen flujo sanguíneo

El sistema fibrinolítico está mediado principalmente por la plasmina, su función principal es la proteólisis de la fibrina, limitando así la formación del trombo y la degradación de la placa. Otros componentes de este sistema son:

el plasminógeno (precursor inactivo de la plasmina), los activadores del plasminógeno y los inhibidores de los activadores del plasminógeno como el PAI-1, la antiplasmina α_2 y el TAFI. El sistema se activa con la unión del plasminógeno a la fibrina, seguida de la liberación de activadores del plasminógeno en respuesta a la trombina al daño venoso. Este proceso de la fibrinólisis genera el dímero D.¹³

Los anticoagulantes naturales son proteínas elaboradas en el hígado como la antitrombina III, proteína C y S e inhibidor del factor tisular. Este último es una lipoproteína que regula el inicio de la coagulación al formar un complejo cuaternario con el factor tisular y los factores VIIa y Xa. Por otra parte, la antitrombina III inhibe la actividad de las proteasas como los factores Xa, IXa, XIa, XIIa y en baja proporción a la trombina; las proteínas C y S (vitamina K dependiente) activadas por la trombina y por los receptores de proteína C (recientemente descrita) se encargan de inhibir las funciones de los FVIIa y FVa; y por último la plasmina que sirve como lisis en las uniones de fibrina.^{4,5,11,12}

FACTORES ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD TROMBÓTICA

Las causas de los procesos trombóticos pueden ser hereditarias o adquiridas, estas alteraciones en general pueden explicarse mediante la triada de Virchow: disminución del flujo sanguíneo, daño vascular y estado de hipercoagulabilidad.¹⁴ Es importante su estudio, ya que las patologías de arterias periféricas manifestadas como ateroesclerosis afectan aproximadamente 18% de las personas entre 55 y 74 años de edad.¹⁵

Factores hereditarios. La mutación en el gen del factor V (factor V Leiden) causa resistencia a la proteína C activada, presente en 20-40% de los casos con un evento trombótico; y la mutación del gen G20210A de la protrombina en 6.8%, en estos casos hay un aumento de protrombina sin que se altere su funcionalidad. Se han descrito deficiencias de anticoagulantes

naturales en 1-3% (deficiencia de la proteína C, de la proteína S y de la antitrombina III).^{4,16,17}

La deficiencia congénita de la antitrombina III y de las proteínas C y S por lo regular se asocia a un riesgo mayor de sufrir trombosis venosa profunda. A diferencia de la mutación de los receptores de la antitrombina para la heparina representa un riesgo de trombosis arterial y venosa. El riesgo de sufrir trombosis en piernas y cerebro se debe al factor V Leiden y a la mutación de la protrombina G20210A, por otra parte en pacientes jóvenes fumadores aumenta el riesgo de isquemia al miocardio.¹²

Factores adquiridos. Pueden distinguirse dependiendo de los factores que engloban la triada de Virchow en estasis del flujo sanguíneo como obesidad, cáncer (Sx. de Trouseau),¹⁸ embarazo, insuficiencia cardiaca congestiva, inmovilización y pérdida de la integridad vascular como en un trauma, cirugía o presencia de catéter, además de edad avanzada, enfermedades autoinmunes y metabólicas.^{4,5,16} Los padecimientos autoinmunes más importantes son la presencia de Sx. antifosfolípido que puede ser primario o secundario y de lupus eritematoso generalizado.^{12,19}

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

La trombosis venosa afecta anualmente 1 de 1,000 personas, con mayor prevalencia en pacientes de edad avanzada. Se le considera en la actualidad una enfermedad multigenética y multifactorial.⁴ De los pacientes que muestran síntomas sugestivos de trombosis venosa profunda, sólo 30% verdaderamente la presentan, en cambio si a los síntomas se les agrega un estudio diagnóstico, el porcentaje de sensibilidad aumentará a 75%.²

Existe mayor posibilidad de desarrollar trombosis venosa profunda en personas con historial de tromboembolismo recurrente o tratamiento a largo plazo para la enfermedad, aparte de antecedentes familiares de trombosis venosa o si han presentado múltiples abortos. Ya se ha mencionado con anterioridad que existe influencia conjunta entre factores genéticos y adqui-

ridos en el desarrollo de trombosis, las causas genéticas más comunes son la mutación G1691a del gen factor V Leiden, la mutación G20210A del gen de la protrombina y la mutación del gen metilentetrahidrofolato reductasa.^{12,20}

La trombosis venosa profunda no tratada puede desencadenar embolismo pulmonar fatal, por lo que es importante realizar el diagnóstico oportunamente e iniciar su tratamiento adecuado.²¹⁻²³

Para hacer el diagnóstico es importante la toma de varios métodos de imagenología, por ejemplo el ultrasonograma de la vena femoral y poplítea, que es de mayor elección que la venografía por ser un método menos invasivo, amén de una alta sensibilidad de más de 89% para detectar trombosis venosa profunda.²⁴

Si al inicio del ultrasonograma hay anormalidades, se diagnostica trombosis venosa en más de 90%; si los hallazgos son normales, el tratamiento con anticoagulantes debe suspenderse y el examen debe hacerse de nuevo siete días después. En 2% de los pacientes con resultados negativos se detectan anormalidades en un examen seriado.²⁴

Aparte de los métodos de imagenología ya mencionados, pueden utilizarse mediciones serológicas, la más importante de éstas es la detección del DD, la cual no es específica para esta patología, pero tiene valores negativos predictivos que nos ayudan a descartar la enfermedad. Un estudio comprobó que el uso del dímero D con sospecha de trombosis venosa profunda es más económico, ya que al arrojar resultados negativos evita la realización de ultrasonografías repetitivas.²¹

TROMBOEMBOLIA PULMONAR

No se conoce la incidencia exacta del embolismo pulmonar, pero se estima que aproximadamente 600,000 episodios al año ocurren en Estados Unidos y entre 100,000 y 200,000 muertes.²⁵

La tromboembolia pulmonar es ocasionada por el desplazamiento de trombos formados en venas profundas de miembros pélvicos inferiores, pelvis o brazos que se desplazan y se alojan

en las arterias pulmonares provocando elevación de la resistencia pulmonar, en consecuencia el espacio alveolar desaparece y se distribuye el flujo sanguíneo con deterioro en el cambio de gases. La broncoconstricción se refleja, la resistencia de la vía aérea aumenta y el edema pulmonar disminuye la estructura funcional de este órgano. Además de las alteraciones pulmonares se presentan cambios en el corazón con crecimiento del ventrículo derecho en la postcarga, con dilatación, disfunción e isquemia en el ventrículo derecho.²⁶

En general, debe considerarse la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar como una misma enfermedad.

Los factores de riesgo de desarrollar tromboembolia pulmonar por lo regular se deben a la clásica tríada de Virchow, así como al tabaquismo crónico, elevada presión arterial, embarazo, consumo de anticonceptivos, terapia hormonal, procesos quirúrgicos y cáncer.²⁷ Debe hacerse énfasis en que no existe relación entre TEP y niveles altos de colesterol o diabetes.²⁶ La forma en que la presencia de cáncer provoca trombosis es muy compleja e inicia cuando los monocitos o el linaje de macrófagos interactúan con las células cancerígenas ocasionando la liberación del factor de necrosis tumoral IL-1 e IL6, lo que produce daño endotelial, activación plaquetaria, factor XIII y factor X.²⁸

Para establecer el diagnóstico debe realizarse un minucioso examen físico y un historial que revelen la existencia de trombosis venosa familiar, factores de riesgo e influencia hormonal, todo esto es de suma importancia, ya que llegar al diagnóstico de esta patología representa gran dificultad. El diagnóstico diferencial debe hacerse con neumonía o bronquitis, asma, infarto al miocardio, edema pulmonar, entre otros.²⁶

La disnea y la taquipnea son los síntomas y signos que se observan con más frecuencia, aunque en embolismo masivo pulmonar la disnea, el síncope o cianosis son datos de mayor relevancia. La detección de dolor pleurítico, tos o hemoptisis normalmente indica un pequeño embolismo cerca de la pleura.

El examen clínico puede arrojar datos de disfunción del ventrículo derecho con distensión venosa en cuello, elevación paresternal izquierdo y murmullo sistólico en el borde inferior izquierdo que aumenta de intensidad durante la inspiración.²⁶

La toma de electrocardiograma y la radiología de tórax muestran también datos de importancia para el diagnóstico. El electrocardiograma puede revelar inversión de la onda T, especialmente en V1 y V4, demostrando isquemia inferoposterior. En tanto en la radiografía de tórax puede observarse el signo de Westermark (oligohemia focal), de Hampton (opacidad de la pleura a nivel basal) y el signo de Pallas (arteria pulmonar derecha descendente agrandada).²⁶

Se han descrito diferentes formas de abordar a un paciente con sospecha de tromboembolia pulmonar, una de ellas considera el uso de la medición del dímero D para una exclusión rápida de la patología. Tal algoritmo inicia con la valoración del paciente de acuerdo con los criterios de Wells, la escala de Ginebra o con la evaluación de factores de riesgo mayores según la guía *British Thoracic Society Guidelines*. Posteriormente se realiza el dímero D con ensayo de ELISA, considerándose positivo con valores > 500 ng en más de 90% de los pacientes. Si la prueba es positiva, se recomienda la realización de estudios de imagen para un diagnóstico más preciso.^{26,29}

Debe hacerse hincapié en que el dímero D también puede elevarse en presencia de infarto agudo al miocardio, neumonía, insuficiencia cardiaca y procesos malignos, por lo que el estudio tiene mayor utilidad en pacientes sin datos de enfermedades adyacentes.²⁶

Dentro de los estudios de imagenología el ultrasonograma venoso se considera de gran validez, aunque un resultado normal no descartaría la existencia de éste.²⁶ Otro examen es la prueba de perfusión pulmonar, útil para TEP aguda, además de la TC espiral de tórax con un medio de contraste de gran utilidad para identificar embolismo en la rama proximal pulmonar. Hay que tener presente que en pacientes

con insuficiencia renal sólo debe realizarse una angiografía pulmonar convencional, debido a la ausencia del medio de contraste.²⁶ Así pues la angiografía pulmonar selectiva es el estándar de oro para el diagnóstico de tromboembolia pulmonar con una sensibilidad de 98% y una especificidad de 95-98%.³⁰

Establecer el diagnóstico de tromboembolia pulmonar aguda es por lo general muy difícil.³¹ En 2005 la revista *Chest* publicó la utilidad de valorar desde un inicio en las áreas de urgencias y de una manera segura el dímero D usando el *Test latex immunoassay* (según el cual si el valor positivo es > 250 nmol/L, existen factores de riesgo de desarrollar tromboembolia pulmonar) y la medición de niveles de PaO₂. Esta última para identificar falsos negativos de DD y evitar dar de alta a pacientes con hipoxia significante, excluyendo más de 99% de los casos de TEP. El uso de la medición de PaO₂ es de utilidad en los casos en los que el dímero D se mide por métodos diferentes a ELISA.²⁹

Un estudio demostró que valores de DD mayores de 5,000 ng/mL se asocian a un aumento de 2.9 veces el riesgo de mortalidad comparado con valores entre 500-2,499 ng/mL.

Otra utilidad de los valores de dímero D probados en estudios previos es su relación con el grado de embolismo pulmonar, se observó que valores mayores de 4,000 ng/mL es predictivo de un embolismo extenso, lo anterior fue evaluado por los defectos de perfusión en exámenes de imagen pulmonar. Por otra parte, un estudio reveló que pacientes hemodinámicamente estables con dímero D mayor de 8,000 ng/mL tienen más de 50% de probabilidades de secuelas.³²

TROMBOSIS ARTERIAL

La patogenia de la trombosis arterial es compleja e incluye factores ambientales y genéticos, siendo la mitad de estos últimos el origen de la enfermedad.¹⁷

Entre las causas genéticas puede mencionarse el polimorfismo en el sistema hemostático, ya sea el incremento de fibrinógeno³³ que provoca el aumento de formación de fibrina, la

viscosidad de la sangre, la agregación plaquetaria y la proliferación de las células del músculo liso y del endotelio vascular. Por otra parte podemos detectar polimorfismo en el factor VII, XIII, protrombina y trombomodulina (receptor de la pared celular de la trombina que acelera la activación de proteína C).¹⁷

Asimismo, se han observado cambios en los receptores celulares, por ejemplo en la glucoproteína IIb/IIIa, la cual es esencial para la adhesión de plaquetas, sobre todo para la unión del factor von Willebrand que altera la unión plaquetaria y la sensibilidad a la aspirina, esto es por la isoforma más común de la GPIIIa, el PL. En las glucoproteínas Ia/IIa en el complejo de glucoproteínas Ib/IX/V también existen alteraciones genéticas.⁶

Dentro del sistema fibrinolítico se aprecia elevación del activador tisular de plasminógeno (t-PA) y el aumento de su inhibidor, el inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1) que se encuentra por lo general en el síndrome de resistencia a la insulina y como consecuencia aumenta el riesgo de trombosis arterial. Por último, otras causas genéticas de importancia son la hiperhomocisteinemia y los cambios en los genes para la formación de óxido nítrico endotelial.¹⁷

Se mencionaron también con anterioridad las causas ambientales como factores predisponentes de desarrollo de trombosis arterial, las más importantes son los procedimientos reconstructivos arteriales, la endarterectomía, la trombectomía y la angioplastia que dañan la íntima del vaso, ocasionando la exposición del colágeno subendotelial y el factor tisular. Otra causa hoy en día muy importante es el tabaquismo por el daño de la nicotina al endotelio.¹⁶

TROMBOSIS DE ARTERIAS CORONARIAS

El síndrome coronario agudo se origina principalmente por un estado de hipercoagulabilidad. Inicia con una disruptión de una placa ateromatosa que ocasiona el inicio de la coagulación y por lo tanto, la generación de trombina que

provocará una oclusión arterial. En consecuencia recientemente se ha asociado mayor riesgo de presentar enfermedades coronarias a niveles altos en plasma de fibrinógeno, DD,³⁴ antígeno activador de plasminógeno tisular y factor de von Willebrand, sin descartar que también hay una participación del rompimiento de una placa ateromatosa y su desplazamiento a otro sitio. Con estos hallazgos se ha descartado que la deficiencia de las proteínas C y S o antitrombina III formen parte de la patología.^{12,35,36}

En el tratamiento profiláctico para una enfermedad cardiovascular el uso de bajas dosis de aspirina (inhibidor de la síntesis del COX: producto final del metabolismo de los ácidos grasos esenciales) reduce el riesgo de isquemia en pacientes altamente proclives a presentarla.^{37,38}

TROMBOSIS CEREBRAL

El daño cerebral isquémico, causante de la muerte celular, inicia al disminuir la perfusión sanguínea originada por oclusión arterial, lo que forma un área de disfunción que conserva integridad estructural cerebral, en consecuencia el daño es clínicamente reversible en los primeros minutos. Sin embargo, si continúa la hipoperfusión puede llegar a provocar infarto cerebral que se presentará clínicamente dependiendo del área afectada.

Las causas principales del infarto cerebral tienen su origen en la ateroesclerosis o cardioembolismo. La mortalidad después del primer mes es de 2.5% en pacientes con infarto lacunar y de 78% en pacientes con infarto que ocasiona un espacio ocupante hemisférico.

Los síntomas se caracterizan por un inicio repentino de un déficit neurológico, comúnmente son unilaterales como disfagia, disartria, hemianopsia debilidad, ataxia, pérdida sensorial, permaneciendo el estado de conciencia normal, excepto en algunos infartos de la circulación posterior.

La toma de TAC o resonancia magnética es útil para identificar con exactitud el sitio del daño, así como la ultrasonografía Doppler de la carótida y el ultrasonograma Doppler transcraneal.

HEMORRAGIA INTRACRANEAL

La hemorragia intracraneal representa 10-15% de todos los eventos vasculares, con alto rango de mortalidad y de resultados deficientes. El volumen hemorrágico, su crecimiento temprano y el edema alrededor de éste son determinantes para el daño neurológico y su pronóstico. Por tal razón los marcadores biológicos son piezas clave que proporcionan información temprana del pronóstico y de la terapéutica a utilizar.

De los marcadores biológicos pueden mencionarse los productos de la coagulación, como es en el caso de la trombina que contribuye al daño por causar inflamación local, inducción de las metaloproteasas y cambios en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Por otra parte, se ha demostrado un incremento en el valor del dímero D en enfermedades del sistema nervioso central, el cual ha demostrado una relación de sus valores con el pronóstico clínico y muerte, sobre todo su aumento en las primeras 24 horas del evento, ya que éste estimula la síntesis de monocitos y libera citocinas proinflamatorias como la IL-6, la cual tiene relación con el desarrollo de edema y el crecimiento del hematoma.

Existen varias hipótesis que explican la activación del sistema de hemostasia después de una hemorragia intracraneal, una de ellas consiste en que el cerebro contiene gran cantidad de factor tisular que llega a la circulación sistémica después de un daño cerebral, iniciando así la activación del sistema extrínseco de la coagulación.³⁹

PRUEBAS PARA LA DETECCIÓN DE DÍMERO D

Para poder establecer un diagnóstico de enfermedades trombóticas es necesario realizar exámenes de laboratorio como la medición del DD, en cuyos métodos la base fundamental es la generación de anticuerpos monoclonales para DD.^{1,2} Los datos clínicos y sintomáticos de dichas enfermedades no son específicos y la exactitud del diagnóstico clínico es menos de 50%.⁴⁰

Hay que tomar en cuenta que los métodos de medición del DD tienen una especificidad li-

mitada por la existencia de varias condiciones asociadas a la formación de fibrina que arrojan resultados falsos positivos o falsos negativos, por lo que pueden dividirse en dos tipos, las patológicas y las no patológicas. Dentro de las no patológicas puede nombrarse el tabaquismo, pacientes geriátricos, raza, embarazo y estado postoperatorio. Las causas patológicas son los traumatismos, la preeclampsia, las enfermedades malignas, infecciones, coagulación intravascular diseminada, tromboembolismo arterial o venoso, fibrilación atrial, síndrome coronario agudo, procesos inflamatorios, entre otras.^{1,40}

Estos métodos también tienen algunas limitaciones, por ejemplo, dependen de la selección de pacientes para el estudio, la especificidad varía de 24 a 82% usando el mismo tipo de estudio. Por otra parte, la diferencia puede ser multifactorial, ya que depende de la especificidad del anticuerpo, del formato del método, la pureza o heterogenicidad del calibrador y de posibles efectos del plasma en la presentación del epítopo, entre otros.¹

ELISA

El ensayo de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) da resultados cuantitativos y de alta sensibilidad, ventaja que lo hace atractivo; sin embargo, su elevado costo y tiempo prolongado de realización limitan su utilidad clínica. Para que la prueba se considere positiva se toman valores mayores de 500 ng/mL, aunque en varios estudios se ha observado que los niveles del dímero D menores de 500 ng/mL no siempre descartan el diagnóstico de trombosis. Los rangos de sensibilidad y especificidad varían de acuerdo con diversos estudios, pero por lo general puede decirse que tienen un rango entre 95-99% y 32-46%, respectivamente.⁴⁰ Es importante señalar que existe un método de ELISA rápido en plasma que requiere 35 minutos para dar resultados cuantitativos, con una sensibilidad de 92-100% y especificidad de 29-62%, característica que lo hace el método más sensible para su aplicación en procesos de emergencia.^{1,40}

Durante la elaboración de la prueba de ELISA se utilizan ligandos marcados con radioisótopos o enzimas (en la actualidad se inicia el uso de marcadores fluorescentes o quimioluminiscentes) para determinar la cantidad de anticuerpos presentes en el suero del paciente. Existen distintas variantes de ELISA, la más utilizada y sensible es el análisis tipo «sándwich», el cual:

- 1) Inicia al fijar una cantidad constante de un anticuerpo disuelto en solución salina a una serie de pocillo de microtitulación de plástico, pequeñas proporciones de ésta se adhieren a las paredes.
- 2) Posteriormente, el anticuerpo libre se elimina mediante un lavado.
- 3) Se añade a estos pocillos la solución a estudiar que contenga el antígeno y se deja que se una.
- 4) El antígeno no unido se elimina mediante lavado y se permite la unión del segundo anticuerpo que está marcado con un isótopo radioactivo o ligado covalentemente a una enzima como peroxidasa. Por tanto, cuanto más antígeno exista en la solución, mayor cantidad del segundo anticuerpo marcado se unirá.
- 5) Para determinar la cantidad fijada se agrega un cromógeno, una sustancia incolora capaz de convertirse en un compuesto con color por acción de las enzimas ligadas.

La cantidad de anticuerpos se calcula a partir de la cantidad de productos coloreados que se forman mediante la medida de la densidad óptica.

Existe otra variante de ELISA, la indirecta, que puede utilizarse para la búsqueda de anticuerpos específicos de un antígeno microbiano en las muestras del paciente. En esta prueba se añade gran cantidad de antígenos a los pocillos de microtitulación que contienen los anticuerpos y las diluciones seriadas del suero del paciente y se deja que se unan. La cantidad de anticuerpos del paciente unida al antígeno inmovilizado se determina utilizando un segundo

anticuerpo antiinmunoglobulina humana ligado a una enzima o marcado radiactivamente.^{41,42}

AGLUTINACIÓN EN LÁTEX

La prueba de aglutinación en látex para dímero D es un examen en el que se utilizan partículas de látex recubiertas por un anticuerpo monoclonal que ocasionan aglutinación en presencia de productos de fibrina. Esta prueba es una alternativa de ELISA por su bajo costo y por la obtención de resultados rápidos, aunque regularmente arroja resultados mayores de falsos negativos en comparación con ELISA. Su interpretación es cualitativa o semicuantitativa y depende de la lectura del interpretador. Tiene sensibilidad de 78-96% y especificidad de 48-72%.⁴⁰

AGLUTINACIÓN DE CÉLULAS ROJAS (SIMPLIRED)

La prueba de aglutinación de células rojas, SimpliRED, es un examen cualitativo de sangre completa que usa anticuerpos biespecíficos de células rojas de humano y dímero D, en el cual ante la presencia de elevación del dímero D (más de 0.2 g/mL), estos anticuerpos producen una aglutinación visible de las células rojas.^{2,43} Asimismo, es un examen muy atractivo por su bajo costo y rápido proceso (dos minutos) para obtener la sangre de vasos capilares.^{1,40,43} La exactitud de esta prueba en comparación con la de ELISA aún no está bien definida, ya que en algunas investigaciones se reportan similitudes entre ellas y en otras no. Su interpretación es cualitativa y se basa en la visualización del interpretador. Su sensibilidad es de 77-100% (80%) y su especificidad es de 54-75%.^{40,43}

OTRAS PRUEBAS

Existen nuevas pruebas de aglutinación como el inmunoensayo de látex automatizado con sensibilidad y especificidad similares a las de la prueba ELISA tradicional y el más reciente, el método de inmuno Cromatografía que da re-

sultados semicuantitativos en 10 minutos, pero todos éstos están aún en investigación.^{1,40}

Otro aspecto importante de la medición del dímero D es que puede utilizarse para pronós-

tico de patologías como isquemia intestinal, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia intracraneal, infarto cerebral, fibrilación auricular y bacteremia.¹

BIBLIOGRAFÍA

1. Wakai A, Gleeson A, Winter D. Role of fibrin D-dimer testing in emergency medicine. *Emerg Med J.* 2003; 20 (4): 319-325.
2. Bockenstedt P. D-dimer in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003; 349(13): 1203-1204.
3. Beck WS. Hematology. 5th ed. Cambridge Massachusetts: Massachusetts Institute of Technology; 1991.
4. Dahlbäck B. Blood coagulation and its regulation by anticoagulant pathways: genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases. *J Intern Med.* 2005; 257: 209-223.
5. Aird WC. Coagulation. *Crit Care Med.* 2005; 33 (12): 485-487.
6. Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules--Part II: Blood vessels and blood cells. *N Engl J Med.* 1996; 335 (1): 43-45.
7. Ware JA, Heistad DD. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Platelet-endothelium interactions. *N Engl J Med.* 1993; 328 (9): 628-635.
8. Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM et al. Wintrobe's clinical hematology. 10th ed. Canada: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
9. Izaguirre-Ávila R. Centenario de la doctrina de la coagulación sanguínea. *Arch Cardiol Méx.* 2005; 75 (Suppl 3): 118-129.
10. Orfeo T, Butenas S, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. The tissue factor requirement in blood coagulation. *J Biol Chem.* 2005; 280 (52): 42887-4296.
11. Di Nisio M, Middeldorp S, Büller HR. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med.* 2005; 353 (10): 1028-1040.
12. Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-bed--specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med.* 1999; 340 (20): 1555-1564.
13. Bauer KA. Selective inhibition of coagulation factors: advances in antithrombotic therapy. *Semin Thromb Hemost.* 2002; 28 Suppl 2: 15-24.
14. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2001; 344 (16): 1222-1231.
15. Mangiafico RA, Sarnataro F, Mangiafico M, Fiore CE. Impaired cognitive performance in asymptomatic peripheral arterial disease: relation to C-reactive protein and D-dimer levels. *Age Ageing.* 2006; 35 (1): 60-65.
16. Johnson CM, Mureebe L, Silver D. Hypercoagulable states: a review. *Vasc Endovascular Surg.* 2005; 39 (2): 123-133.
17. Voetsch B, Loscalzo J. Genetic determinants of arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24 (2): 216-229.
18. Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med.* 2003; 349 (2): 109-111.
19. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2002; 346 (10): 752-763.
20. De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, Paciaroni K, Chiusolo P, Casorelli I et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med.* 1999; 341 (11): 801-806.
21. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 2003; 349 (13): 1227-1235.
22. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004; 126 (3 Suppl): 401S-428S.
23. Francis CW. Clinical practice. Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients. *N Engl J Med.* 2007; 356 (14): 1438-1444.
24. Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 1996; 335 (24): 1816-1828.
25. Fedullo PF, Tapson VF. Clinical practice. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2003; 349 (13): 1247-1256.
26. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 1998; 339 (2): 93-104.
27. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, de Gregorio MA, Lobo JL, Otero R et al. Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 2004; 40 (12): 580-594.
28. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med.* 1997; 337 (10): 688-698.
29. Hlavac M, Cook J, Ojala R, Town I, Beckert L. Latex-enhanced immunoassay d-dimer and blood gases can exclude pulmonary embolism in low-risk patients presenting to an acute care setting. *Chest.* 2005; 128 (4): 2183-2189.
30. Bautista-Bautista EG, Gutiérrez-Fajardo P, Ramírez A, Hernández-Hernández J. Diagnóstico de la tromboembolia pulmonar. *Gac Med Mex.* 2007; 143 (S1): 19-24.
31. Froehling DA, Elkin PL, Swensen SJ, Heit JA, Pankratz VS, Ryu JH. Sensitivity and specificity of the semiquantitative latex agglutination D-dimer assay for the diagnosis of acute pulmonary embolism as defined by computed tomographic angiography. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79 (2): 164-168.
32. Grau E, Tenías JM, Soto MJ, Gutierrez MR, Lecumberri R, Pérez JL et al. D-dimer levels correlate with mortality in

- patients with acute pulmonary embolism: Findings from the RIETE registry. Crit Care Med. 2007; 35 (8): 1937-1941.
- 33. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Additive value of immunoassay-measured fibrinogen and high-sensitivity C-reactive protein levels for predicting incident cardiovascular events. Circulation. 2006; 114 (5): 381-387.
 - 34. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P et al. Fibrin D-dimer and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. Circulation. 2001; 103 (19): 2323-2327.
 - 35. Tzoulaki I, Murray GD, Price JF, Smith FB, Lee AJ, Rumley A et al. Hemostatic factors, inflammatory markers, and progressive peripheral atherosclerosis: the Edinburgh Artery Study. Am J Epidemiol. 2006; 163 (4): 334-341.
 - 36. Rudnicka AR, Rumley A, Lowe GD, Strachan DP. Diurnal, seasonal, and blood-processing patterns in levels of circulating fibrinogen, fibrin D-dimer, C-reactive protein, tissue plasminogen activator, and von Willebrand factor in a 45-year-old population. Circulation. 2007; 115 (8): 996-1003.
 - 37. Marcus AJ, Broekman MJ, Pinsky DJ. COX inhibitors and thromboregulation. N Engl J Med. 2002; 347 (13): 1025-1026.
 - 38. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006; 354 (16): 1706-1717.
 - 39. Delgado P, Alvarez-Sabín J, Abilleira S, Santamarina E, Purroy F, Arenillas JF et al. Plasma d-dimer predicts poor outcome after acute intracerebral hemorrhage. Neurology. 2006; 67 (1): 94-98.
 - 40. Frost SD, Brotman DJ, Michota FA. Rational use of D-dimer measurement to exclude acute venous thromboembolic disease. Mayo Clin Proc. 2003; 78 (11): 1385-1391.
 - 41. Roitt IM, Brostoff J, Male D. Inmunología. 5a edición. España: Ed. Mosby; 2000.
 - 42. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 4a edición. Ed. McGraw-Hill; 2002.
 - 43. Chunilal SD, Brill-Edwards PA, Stevens PB, Joval JP, McGinnis JA, Rupwate M et al. The sensitivity and specificity of a red blood cell agglutination D-dimer assay for venous thromboembolism when performed on venous blood. Arch Intern Med. 2002; 162 (2): 217-220.

Factores nutricionales relacionados con osteoporosis

Valeria Díaz-Rizo,* Ana Karen Guzmán-Aguayo,** Vania Araujo-Guirado,***
Melissa Ramírez-Villafaña,† Arnulfo Hernán Nava-Zavala,‡ Jorge Iván Gámez-Nava,§§§
David Cardona-Müller,§ Sylvia Elena Totsuka-Sutto,§ Ernesto Germán Cardona-Muñoz§

RESUMEN. La osteoporosis (OP) es un trastorno del metabolismo óseo que se caracteriza por la disminución de densidad mineral ósea (DMO) y un deterioro de la microarquitectura del hueso, lo que implica un incremento de la fragilidad ósea. Esta enfermedad representa un problema de salud pública a nivel mundial, afecta principalmente a mujeres postmenopáusicas; asimismo, la OP constituye un factor de riesgo de fracturas y un deterioro de la calidad de vida. Existe una importante relación entre la OP y la alimentación, ya que la falta de nutrientes como calcio y vitamina D, las dietas hipocalóricas, así como el exceso o el déficit en el consumo de proteínas y un estilo de vida sedentario podría interferir en el balance de calcio y perjudicar la salud del metabolismo óseo.

Palabras clave: Osteoporosis, nutrición, salud ósea.

ABSTRACT. Osteoporosis (OP) is a disorder of bone metabolism characterized by a decrease in bone mineral density (BMD) and by a deterioration of the bone microarchitecture, which implies an increase in bone fragility. This disease represents a global public health problem, affecting mainly postmenopausal women, also, the OP constitutes a risk factor for fractures and a decrease in the quality of life. There is an important relationship between OP and Nutrition, as the lack of nutrients such as calcium and vitamin D, low-calorie diets, as well as the excess or deficit in protein intake and a sedentary lifestyle, could interfere with calcium balance and affect bone health.

Key words: Osteoporosis, nutrition, bone health.

* Programa de postdoctorado en Farmacología, Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México. Unidad de Investigación Biomédica 02, HE, CMNO, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

** Programa de Maestría en Ciencias Médicas, Universidad de Colima, Colima, México.

*** Licenciatura en Nutrición, Universidad del Valle de Atemajac (UNIVA), Guadalajara, Jalisco, México.

† Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Universidad de Colima, Colima, México.

‡ Unidad de Investigación Biomédica 02, HE, CMNO, IMSS; School of Medicine Universidad Autónoma de Guadalajara; Hospital General de Occidente, SSJ.

§§§ Unidad de Investigación Biomédica 02, HE, CMNO, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

§ Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia:

Ernesto Germán Cardona-Muñoz

Sierra Mojada No. 950, Puerta 7, Edificio O, Primer Nivel,
Col. Independencia, CP. 44340, Guadalajara, Jal.

Tel: 10585200, ext. 33642

E-mail: cameg1@prodigy.net.mx

Conflictos de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 10 de febrero de 2018. Aceptado con modificaciones: 14 de marzo de 2018.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis (OP) es un trastorno esquelético sistémico caracterizado por la disminución de densidad mineral ósea (DMO) y un deterioro de la microarquitectura del tejido del hueso, con un consecuente incremento de la fragilidad ósea y mayor susceptibilidad a fracturas.¹ Esta enfermedad ósea representa un importante problema de salud pública a nivel mundial.^{1,2} Se han identificado diversos factores de riesgo de OP, dentro de los cuales figuran los factores nutricionales en los que están implicados algunos macronutrientos³ como las proteínas y micronutrientos como vitaminas y minerales; sin embargo, esta enfermedad se manifiesta con mayor frecuencia en nuestra población, por lo que el enfoque en el estudio de los nutrientes y sus efectos en el metabolismo óseo representa un área de oportunidad para su investigación.³ A pesar de la vasta información sobre los nutrientes y metabolitos implicados en la formación o desgaste de la masa ósea, hay gran controversia entre las publicaciones, por lo que aún no está claro qué alimentos deben incluirse en la dieta de personas con OP o con factores de riesgo de desarrollar esta enfermedad, así como las cantidades de estos mismos nutrientes que podrían llegar a afectar el balance de los metabolitos a nivel óseo e incrementar el riesgo de fracturas.

CLASIFICACIÓN DE OSTEOPOROSIS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció en 1994 la clasificación y definición operacional de OP con base en las mediciones de masa ósea en columna lumbar, cadera y antebrazo en mujeres caucásicas postmenopáusicas. Esta clasificación se rige por niveles o puntos de corte con base en el número de desviaciones estándar (DE), ya sea por encima o por debajo de la media de la DMO de una población adulta, joven y sana, es decir a través de los puntajes T-score y Z-score.⁴ El T-score se utiliza en mujeres postmenopáusicas y en hombres mayores de 50 años,

mientras que el Z-score se emplea en mujeres premenopáusicas y hombres menores de 50 años. Mediante estos puntajes se consideran como masa ósea normal los valores de DMO superiores a -1 DE T-score y > -2 DE con Z-score, con relación a la media de adultos jóvenes; osteopenia cuando los valores de DMO se encuentren entre -1 y -2.5 DE con T-score y entre -2 y -3 DE Z-score; OP cuando el valor se encuentra por debajo de -2.5 DE y de -3 DE para puntaje T y Z respectivamente.^{4,5} Sin embargo, debido a que surgieron algunos problemas con su uso, en el año 2000 Kanis y Glüer publicaron una actualización más detallada de los criterios de diagnóstico de OP avalado por el Comité de Asesores Científicos y la Fundación Internacional de Osteoporosis, agregaron la clasificación de osteoporosis establecida o severa, cuando junto con las condiciones previas se asocia una o más fracturas por fragilidad⁶ (*Cuadro I*).

Además de estas cuatro categorías de diagnóstico existe otra clasificación de la OP que engloba como primaria (sin enfermedad subyacente) y secundaria (con enfermedad subyacente), siendo la primaria la más frecuente y la que se presenta con mayor incidencia en mujeres caucásicas.⁴ Es importante realizar el diagnóstico diferencial entre las dos clasificaciones, puesto que la OP secundaria puede revertirse al tratar la enfermedad que la origina (*Cuadro II*).

Cuadro I. Criterios diagnósticos de osteoporosis.

Diagnóstico de osteoporosis. ^{4,5}		
Clasificación	Puntaje T	Puntaje Z
Normal	> -1 DE	> -2 DE
Osteopenia	-1 a -2.5 DE	-2 a -3 DE
Osteoporosis	< -2.5 DE	< -3 DE
Osteoporosis establecida	Se asocia a una o más fracturas osteoporóticas previas.	

T-score, Z-score: Valor de DMO comparado con valor medio del adulto joven expresado en términos de desviación estándar (DE).

Cuadro II. Clasificación de la osteoporosis.

Primaria (sin enfermedad subyacente)		
Involutiva	Postmenopáusica (Tipo I)	Pérdida acelerada de DMO en mujeres mayores de 50 años, específicamente en trabéculas óseas
	Senil (Tipo II)	Pérdida lenta de DMO que empieza alrededor de los 70 años, aumento en la función paratiroides
Idiopática juvenil		Se presenta entre 8 y 14 años. Manifestaciones: dolor de huesos y fracturas con traumatismos leves
Idiopática en adultos jóvenes		Hombres y mujeres premenopáusicas sin factor etiológico aparente; se ha presentado también en mujeres embarazadas
Secundaria (con enfermedad subyacente)		
Las enfermedades causantes de osteoporosis pueden ser:		
<ul style="list-style-type: none"> • Hiperparatiroidismo, insuficiencia renal crónica, anorexia o malnutrición, trastornos digestivos y de malabsorción, diabetes mellitus, hipertiroidismo, enfermedades reumáticas, hipogonadismo, depresión, SIDA e ingesta crónica de fármacos (corticosteroides) 		
Adaptado de: Hermoso de Mendoza MT. Clasificación de la osteoporosis. Factores de riesgo. Clínica y diagnóstico diferencial. An Sist Sanit Navar. 2003; 26 (Supl. 3): 29-52.5		

EPIDEMIOLOGÍA

Los datos estadísticos que ha reportado la OMS son alarmantes, ya que la OP constituye uno de los cinco principales problemas de salud pública a nivel mundial, pues afecta aproximadamente a 200 millones de personas (2.6% de la población), de las cuales nueve millones de personas presentan fracturas osteoporóticas y 1.4 millones corresponden a fracturas de cuerpos vertebrales.^{7,8}

Se conoce que la masa ósea disminuye conforme aumenta la edad de las personas. Asimismo, las mujeres tienen entre 8 y 12% menor masa ósea que los hombres de la misma raza y grupo étnico y las mujeres mexicanas-norteamericanas tienen una DMO entre las mujeres caucásicas no hispanas y las afroamericanas, que son el grupo de mujeres con mayor DMO en todos los segmentos de edad.⁹

En México la prevalencia de OP se ha descrito entre 13.7 y 21.8% de los habitantes de la región norte,^{10,11} de 16 a 28.7% en el centro^{11,12} y en 40.5% en el sur.¹¹ Con respecto al género, en adultos mayores de 50 años se estima una pre-

valencia de OP y osteopenia central en 59% de las mujeres, observándose en columna y cadera una prevalencia de 17 y 6% de OP respectivamente. En cuanto al diagnóstico en hombres se estima una prevalencia entre 39 y 44% de OP y osteopenia central, de la cual la OP se detectó en 9% en columna y en 6% en cadera.¹³

CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD

La OP se presenta por una alteración en la estructura del hueso que se caracteriza por adelgazamiento, pérdida y falta de conexión en las trabéculas óseas, así como una disminución del remodelado óseo y modificaciones en la arquitectura del hueso, lo que propicia la fragilidad ósea.¹⁴ Algunos estudios han evidenciado diferencias geográficas entre la población mexicana en cuanto al peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y DMO.^{9,11} Esta enfermedad se manifiesta con alta frecuencia en mujeres postmenopáusicas (entre 30 y 50%).¹⁵ En México se observaron varios de los factores de riesgo de OP en mujeres postmenopáusicas del estado de San Luis Potosí¹⁶ y la Ciudad de México,¹² por lo que

es importante modificarlos de forma temprana para evitar el desarrollo de OP. En la mayoría de los casos, la OP se diagnostica después de una fractura, normalmente de muñeca, cadera o columna o después de un trauma leve,¹⁷ puesto que se presenta de forma asintomática y además, por su alta prevalencia en la sociedad ha sido denominada como la «epidemia silente del siglo XXI». Entre los factores de riesgo de OP se encuentran la edad avanzada, sexo femenino, menopausia temprana, menarquia tardía, peso bajo, antecedentes familiares de fractura de cadera, raza caucásica, alcoholismo (\geq tres bebidas alcohólicas al día), tabaquismo, lactancia prolongada (> 2 años de vida), baja ingesta de vitamina D, estilo de vida, inmovilización, caídas, características étnico-raciales y la demografía de cada país.^{9,18}

OSTEOPOROSIS Y NUTRICIÓN

En los últimos años México ha presentado una situación de malnutrición debido a que el maíz y el azúcar son los alimentos más consumidos en la dieta diaria.¹⁹ Esta situación está relacionada con la prevalencia de diversas enfermedades como obesidad, diabetes, hipertensión, anemia y OP, entre otras, de acuerdo con los últimos datos publicados en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino publicada en 2016.²⁰

La OP es una enfermedad estrechamente relacionada con la alimentación, pues los nutrientes que se consumen en la dieta cotidiana conforman parte importante de la estructura del hueso.²¹ Entre los nutrientes principales relacionados con los procesos de formación de hueso se encuentran el calcio, el fósforo y la vitamina D, así como el magnesio, el sodio, el potasio, las vitaminas liposolubles (A, D, E, K), el grupo de las vitaminas B (complejo B), el ácido fólico (vitamina B9), la vitamina C y las proteínas.²¹⁻²³ El calcio desempeña un papel primordial en la formación ósea,²² el bajo consumo de este mineral se ha relacionado con la presencia de OP.²⁴ Ahora bien, a pesar de que el calcio es el principal precursor de la formación del hue-

so, en ausencia de la vitamina D este proceso no sería posible, lo que podría ocasionar el desarrollo de OP. Otro factor importante es la exposición al sol, ya que promueve la síntesis de al menos 90% de vitamina D, el resto se ingiere por medio de la dieta.²² A su vez, el fósforo ayuda también a mantener el equilibrio de calcio en el organismo gracias a su relación inversamente proporcional con este mineral.²⁵ En un estudio realizado en cuatro estados de México se observó un consumo deficiente de vitamina D en 1.9% de la población y 62.3% de insuficiencia en mujeres postmenopáusicas, en comparación con los niveles aceptados internacionalmente de 25(OH)D.²⁶

En el metabolismo óseo son esenciales el calcio y la vitamina D, esta última es uno de los principales factores reguladores del metabolismo del calcio junto con la parathormona y la calcitonina. La vitamina D puede ser de origen tanto endógeno como exógeno y puede consumirse a través de la dieta procedente de plantas y hongos (D_2) como de origen animal (D_3). El calcio y el fósforo son los principales componentes del esqueleto.²⁷

Otro de los nutrientes que debe considerarse en el desarrollo de músculo y hueso en el organismo son las proteínas, puesto que se consideran entre los principales nutrientes en la dieta cotidiana y su déficit genera severas consecuencias en el organismo.²⁸

ALIMENTOS QUE INHIBEN LA ABSORCIÓN DE CALCIO

Desde el punto de vista nutricional, los principales factores de riesgo de desarrollar OP son la baja ingesta de calcio, fósforo y vitamina D. Por otra parte, existen algunos alimentos y nutrientes específicos que interfieren con la absorción de calcio y de otros minerales importantes en el metabolismo óseo, ya que contienen fitatos y oxalatos, los cuales forman compuestos insolubles que son difícilmente asimilados por el organismo humano debido a su escaso metabolismo y a su función como formadores de sales insolubles con calcio, con lo que impiden su absorción.

y propician la disminución de calcio óseo, por lo que podrían acelerar el desarrollo de la enfermedad^{23,24} (*Cuadro III*).

Los fitatos y oxalatos se encuentran naturalmente en semillas vegetales, cereales integrales, leguminosas y en las oleaginosas o frutos secos.^{25,29} Asimismo, las xantinas contenidas de forma natural en el café, el té, el cacao, las bebidas gaseosas y energizantes, por su alto contenido de cafeína, teína o ácido fosfórico aumentan la acidez y propician la descalcificación ósea al promover la excreción de calcio por orina, lo que conlleva a la disminución de la cantidad de calcio en hueso y en consecuencia de la DMO.²⁵ Otro factor nutricional que podría afectar la DMO es el alto consumo de proteínas, sobre todo las de origen animal como las carnes rojas, pues al ser metabolizadas estimulan la producción de ácido láctico y ácido úrico, motivo por el cual el organismo libera reservas de calcio para mantener un equilibrio.³⁰ A pesar de que estos compuestos inhiben la absorción de calcio y de otros minerales importantes en el metabolismo óseo como el hierro y el zinc, provocan un balance metabólico debido a que los niveles elevados de minerales aportados por la dieta podrían tener consecuencias en el organismo.^{31,32}

RECOMENDACIONES NUTRICIONALES

Pese a que la DMO está determinada en 70% por factores genéticos, existen factores prevenibles en 30%, entre los que destacan los nutricionales, ya que son primordiales para la formación de masa ósea³³ y el equilibrio del metabolismo óseo. Cada nutriente cuenta con valores de referencia adecuados para mantener un equilibrio en el organismo y así obtener un óptimo beneficio. Estos valores se conocen como requerimientos diarios adecuados (RDA por sus siglas en inglés), los cuales tienen una variación con base en las características de cada paciente, esto es dependiendo del sexo, edad, condición (embarazo o patología) y/o actividad física.^{34,35} Como se mencionó anteriormente, la alimentación es un factor que influye directamente en la presencia o prevención de la OP. Por lo anterior, en el *cuadro IV* se mencionan los RDA de los nutrientes principalmente relacionados con la salud ósea, así como sus fuentes alimenticias.

CONCLUSIÓN

La OP es considerada la «pandemia silenciosa del siglo XXI»,⁴⁰ pues constituye uno de los prin-

Cuadro III. Alimentos y nutrientes que interfieren en la absorción de calcio.

Alimento/nutriente	Efecto en el hueso
Exceso de vitamina A	Es estimulante de los osteoclastos mientras que inhibe la acción de los osteoblastos, aumentando el remodelado óseo y disminuyendo la densidad mineral ósea
Exceso de sal	Aumenta la excreción de calcio a través de la orina
Dieta hiperproteica	Se produce una acidosis metabólica provocando pérdida de masa ósea y aumento de filtración de calcio por riñón
Alcohol	Además de aumentar el riesgo de caídas se relaciona con baja densidad mineral ósea
Xantinas (café, té, cacao, bebidas gaseosas y energizantes)	Promueven la excreción de calcio
Fitatos (salvado de trigo, granos de cereales integrales, garbanzos, lentejas y oleaginosas)	No se metabolizan adecuadamente en el organismo, por lo cual se unen al calcio y forman sales que resultan insolubles
Oxalatos (espinaca, acelga, berenjena y remolacha)	Aumentan la excreción de calcio en heces y al ser parcialmente eliminados interfieren con su correcta absorción

Modificada de: Chambi R. Osteoporosis y alimentación. Rev Act Clin Med. 2014; 42: 2204-2207.²⁵

Cuadro IV. Requerimientos diarios adecuados de los nutrientes relacionados con la salud ósea.

Nutriente	RDA	Fuentes
Calcio	1,000 mg	Lácteos: leche, yogurt y queso principalmente. Col rizada, brócoli y col china, sardinas y salmón. Cereales, arroz y pastas fortificados con calcio ^{36,37}
Fósforo	4 g	Carnes, aves, pescados, huevos, lácteos, semillas, frutos secos y legumbres ³⁸
Magnesio	700-800 mg	Tofu, leguminosas, cereales integrales, verduras de hoja verde, salvado de trigo, frutos rojos, harina de soya, almendras, calabazas ³⁹
Zinc	Hombres: 11 mg Mujeres: 8 mg	Carne roja y aves de corral, frutos secos, cereales ³⁹
Vitamina A	3,000 µg	Hígado, leche entera y alimentos enriquecidos ³⁹
Vitamina D	1,000 mg	Algunos pescados azules, hígado y yema de huevo. Leche y algunos cereales enriquecidos ^{37,39}
Vitamina E	1,000 µg	Aceites vegetales, frutos secos, hortalizas de hoja verde y cereales enriquecidos ³⁹
Vitamina K	Hombres: 120 µg Mujeres: 90 µg	Hígado de vaca, té verde, col, espinacas, col china y lechuga ³⁹
Proteínas	1 g/kg/día	Leche, huevos, queso, soya y carne ³⁹

RDA = Requerimientos diarios adecuados (RDA por sus siglas en inglés: Recommended Dietary Allowances).

cipales problemas de salud pública a nivel mundial y como se mencionó anteriormente, el grupo más afectado son las mujeres postmenopáusicas,²⁶ quienes sufren un desbalance de los nutrientes relacionados con la formación de masa ósea. La alta prevalencia de esta enfermedad tiene consecuencias sociales, económicas y nutricionales y por ende, un deterioro de la calidad de vida del paciente.²² Por ello, es importante mantener un estilo de vida saludable con un enfoque particular en la alimentación, puesto que ésta tiene un papel primordial en la obtención y asimilación de los nutrientes necesarios para el correcto funcionamiento del metabolismo óseo. Aunado a una dieta que incluya macronutrientes y micronutrientes en cantidades adecuadas para mantener la salud ósea, hay que destacar la relevancia de seguir las recomendaciones necesarias para estimular la síntesis de vitamina D que ayuda a la absorción de calcio (90% se obtiene por exposición solar, el resto por los

alimentos), así como las recomendaciones de actividad física, hidratación y estilo de vida saludable que sugiere la OMS.⁷ A raíz de la necesidad de obtener el mayor beneficio nutricional posible surgen los RDAs, valores que indican la cantidad recomendada de cada nutriente para que pueda cumplir sus funciones en el organismo. Por otro lado, es importante considerar los «antinutrientes» que impiden la absorción de vitaminas y/o minerales o inclusive promueven su excreción,³⁰ especialmente del calcio (*Cuadro III*). Sin embargo, estos nutrientes que intervienen en la absorción de calcio y minerales, ayudan a mantener el equilibrio metabólico y a evitar una hipernutrición. El estudio de los factores nutricionales relacionados con OP expone interesantes perspectivas sobre la intervención de la alimentación en el curso de la enfermedad y su control, asimismo invita a mantener la búsqueda de nuevas metas nutricionales y estrategias de tratamiento para los pacientes con OP.

BIBLIOGRAFÍA

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001; 285 (6): 785-795.
2. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int*. 1992; 2 (6): 285-289.
3. Heaney RP. Nutritional factors in osteoporosis. *Annu Rev Nutr*. 1993; 13: 287-316.
4. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994; 843: 1-129.
5. Hermoso de Mendoza MT. Clasificación de la osteoporosis. Factores de riesgo. *Clínica y diagnóstico diferencial. An Sist Sanit Navar*. 2003; 26 (Supl. 3): 29-52.
6. Kanis JA, Glüer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2000; 11 (3): 192-202.
7. Kanis JA. On behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at primary health-care level. Technical Report. United Kingdom: University of Sheffield, 2007.
8. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence, mortality and disability associated with hip fracture. *Osteoporos Int*. 2004; 15 (11): 897-902.
9. Gómez-García F, Vázquez-Martínez J y Lara-Rodríguez M. Osteoporosis y osteopenia en mujeres trabajadoras de la salud en la Ciudad de México. *Acta Ortop Mex*. 2008; 22 (5): 292-302.
10. González-Arellano JA, Milla-Villeda RH, Hernández-Vera GE, Cisneros-Pérez V, Lazalded B, Reyes MR. Prevalencia de osteoporosis y osteopenia en mujeres oriundas de la ciudad de Durango, México, de 50 y más años de edad diagnosticadas por DEXA en antebrazo. *Gac Med Mex*. 2007; 143: 365-369.
11. Delezé M, Cons-Molina F, Villa AR, Morales-Torres J, Gonzalez-Gonzalez JG, Calva JJ et al. Geographic differences in bone mineral density of mexican women. *Osteoporos Int*. 2000; 11: 562-569.
12. Rojano-Mejía D, Aguilar-Madrid G, López-Medina, Cortés-Espinosa L, Hernández-Chiu MC, Canto-Cetina T. Risk factors and impact on bone mineral density in postmenopausal Mexican mestizo women. *Menopause*. 2011; 18 (3): 302-306.
13. Clark P, Carlos F, Vázquez-Martínez JL. Epidemiology, costs and burden of osteoporosis in Mexico. *Arch Osteoporos*. 2010; 5 (1-2): 9-17.
14. Téllez VM. Nutrición y osteoporosis. En: Téllez Villagómez M. Nutrición clínica. 2a. ed. Sonora; Manual Moderno; 2014, pp. 413-420.
15. Salica D, Buceta A, Palacios S, Sánchez A, y grupo investigadores SIBOMM. Consenso Iberoamericano de Osteoporosis SIBOMM 2009. Osteoporosis: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento. *Rev Arg Osteol*. 2010; 9: 4-44.
16. Mendoza-Romo MA, Escalante-Pulido JM, Martínez-Zúñiga R, Ramírez-Arriola MC. Osteoporosis en mexicanas mayores de 40 años. Determinación por densitometría periférica. *Rev Med IMSS*. 2003; 41 (3): 193-202.
17. Rabanaque G, García-Testal A. Osteoporosis en atención primaria. *La medicina hoy*. 2005; 68 (1.554): 580-590.
18. Qaseem A, Forciea MA, McLean RM, Denberg TD; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: a clinical practice guideline update from the american college of physicians. *Ann Intern Med*. 2017; 166 (11): 818-839. doi: 10.7326/M15-1361. Epub 2017 May 9. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2017; 167: 448.
19. Soria G, Palacio V. El escenario actual de la alimentación en México. *Textos & Contextos (Porto Alegre)*. 2014; 13 (1): 128-142.
20. Hernández M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016: Resultados ponderados. [Presentación] Instituto Nacional de Salud Pública. 14 de diciembre 2016.
21. Quesada JM, Henríquez M. Nutrición y osteoporosis. Calcio y vitamina D. *Revista de Osteoporosis Metabolismo Mineral*. 2011; 3 (4): 165-182.
22. Martín JM, Consuegra B, Martín M. Factores nutricionales en la prevención de la osteoporosis. *Nutr Hospital*. 2015; 32 (Supl. 1): 49-55.
23. Hervás G, Ruiz-Litago F, Irazusta J, Fernández-Atutxa A, Fraile-Bermúdez A, Zarrazquin. Physical activity, physical fitness, body composition, and nutrition are associated with bone status in university students. *Nutrients*. 2018; 10 (1): E61. doi: 10.3390/nu10010061.
24. Barrera M, Lancheros L y Vargas V. Consumo de calcio: evolución y situación actual. *Revista de la Facultad de Medicina*. 2012; 60 (Suppl 1): S50-61.
25. Chambi R. Osteoporosis y alimentación. *Rev Act Clin Med*. 2014; 42: 2204-2207.
26. Elizondo-Alanis L, Espinoza-Zamora J, Za-ya-Jaime F. Serum levels of vitamin D in healthy postmenopausal women at 4 cities in Mexico. *Rev Metab Óseo Miner*. 2006; 4: 389-398.
27. Calcium, phosphorus and magnesium. En: Kleinman RE, ed. *Pediatric nutrition handbook*. American Academy of Pediatrics, 2004, pp. 285-297.
28. Oria E. Factores preventivos y nutricionales de la osteoporosis. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2003, 26 (Supl. 3): 81-90.
29. López-González A, Costa-Bauzá A, Monroy N, Vicente M y Jaume M. Filato y su actualidad en la práctica clínica. *Medicina Balear*. 2009; 24 (2): 39-46.
30. Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the framingham osteoporosis study. *J Bone Miner Res*. 2000; 15 (12): 2504-2512.
31. Gibson R, Bailey K, Gibbs M, Ferguson E. A review of phytate, iron, zinc, and calcium concentrations in plant-

Factores nutricionales relacionados con osteoporosis

- based complementary foods used in low-income countries and implications for bioavailability. *Food Nutr Bull.* 2010; 31 (2 Suppl): S134-146.
32. Dyner L, Cagnasso C, Ferreyra V, Martín P, Pita M, Apro N y cols. Contenido de calcio, fibra dietaria y fitatos en diversas harinas de cereales, pseudocereales y otros. *Acta Bioquim Clin Latinoam.* 2016; 50 (3): 435-443.
33. Ezquerro R. Osteoporosis y nutrición. *Endocrinología y Nutrición.* 2006; 53: 296-299.
34. Arbonés G, Carbajal A, Gonzalvo B, González-Gross M, Joyanes M, Marques-Lopes I y cols. Nutrición y recomendaciones dietéticas para personas mayores. Grupo de trabajo. "Salud pública" de la Sociedad Española de Nutrición (SEN). *Nutrición Hospitalaria.* 2003; 18: 109-137.
35. De la Concepción L, López G. Osteoporosis. Algunos aspectos relacionados con alimentación y nutrición. *Revista Cubana de Reumatología.* 2007; 9 (9-10).
36. NIH, National Institute of Health, Office of Dietary Supplements. Actualización Noviembre, 2016, citado Enero 2018. De: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Calcium-DatosEnEspanol/>
37. Martínez V, Moreno J, Dalmau J y Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones de ingesta de calcio y vitamina D: posicionamiento del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. *Anales de Pediatría.* 2012; 77 (1): 57.e1-57.e8.
38. Barril-Cuadrado G, Bernardita M y Sánchez-Tomero J. Tablas de ratio fósforo/proteína de alimentos para población española. Utilidad en la enfermedad renal crónica. *Revista Nefrología.* 2013; 33: 362-371.
39. Mahan L, Escot-Stump S, Raymond J. Krause Dietoterapia. 13 ed. España: Elsevier; 2013.
40. International Osteoporosis Foundation, IOF. What is osteoporosis? [Internet]. 2017. [Acceso el 07 de febrero de 2018]. Disponible: <https://www.iofbonehealth.org/what-is-osteoporosis>.

Sarcopenia en artritis reumatoide

Melissa Ramírez-Villafaña,* Javier Alejandro Aceves-Aceves,*,**
Jonathan Eliseo Delgado-Nuño,*** Zandra Gabriela Vizcaíno-Cortés,+,++
Eli Efraín Gómez-Ramírez,+,++ Alejandra Castro-Jiménez,+,++ Alejandra Enríquez-Luna,+,++
Jorge Iván Gámez-Nava,++ Laura González-López*,**

RESUMEN. La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, sistémica, de etiología desconocida que se caracteriza clínicamente por un estado de inflamación crónica de las articulaciones sinoviales, dolor, anquilosis y deformaciones que ocasiona diferentes grados de discapacidad física. El proceso inflamatorio presente en AR conlleva a un estado catabólico con consumo de nutrientes que modifica el balance, sobre todo de tejido muscular. Este catabolismo del metabolismo energético desencadena un incremento de alteraciones metabólicas y de composición corporal. Alrededor de 50% de pacientes con AR pueden mostrar un estado de caquexia reumatoide, caracterizado principalmente por pérdida de masa muscular esquelética, de fuerza y de rendimiento físico. Cuando se reúnen estas tres condiciones se considera que el paciente padece sarcopenia. La presencia de sarcopenia no es privativa de la AR y puede aparecer también en múltiples enfermedades crónicas o puede ser una entidad frecuente en personas ancianas, esta sarcopenia se asocia a discapacidad física, así como a calidad de vida deficiente y mayor riesgo de mortalidad. Esta revisión identifica la frecuencia, los principales mecanismos de producción y las características de la sarcopenia en AR así como su tratamiento actual en estos pacientes.

Palabras clave: Artritis reumatoide, sarcopenia, pérdida de masa muscular.

ABSTRACT. *Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune, systemic disease of unknown etiology that is clinically characterized by a state of chronic inflammation of the synovial joints, pain, ankylosis and deformations leading to different degrees of physical disability. The inflammatory process present in RA, leads to a catabolic state with consumption of nutrients that modify the balance especially of muscle tissue. This catabolism of energy metabolism triggers an increase in metabolic alterations and body composition. About 50% of patients with RA may have a state of rheumatoid cachexia, characterized mainly by decreased skeletal muscle mass, a decrease in strength and physical performance. When these 3 conditions are met, the patient is*

* Departamento de Medicina Interna-Reumatología, Hospital General Regional Núm. 110, IMSS; Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Universidad de Colima.

** Programa de Doctorado en Farmacología, Centro Universitario Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara.

*** Programa de Vinculación Universitaria, Universidad de Guadalajara.

+ Programa Nacional de Servicio Social en Investigación en Medicina, Secretaría de Salud, México.

++ Unidad de Investigación Biomédica 02 (Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica), UMAE, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, México.

Correspondencia:

Laura González-López

Av. Salto del Agua No. 2192,
Col. Jardines del Country, CP. 44210, Guadalajara, Jalisco, México.
E-mail: drlauragonzalez@prodigy.net.mx

www.medigraphic.org.mx

Conflicto de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 09 de febrero de 2018. Aceptado con modificaciones: 14 de marzo de 2018.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

considered to have sarcopenia. The presence of sarcopenia is not exclusive of RA and can also occur in multiple chronic diseases or it can be a frequent entity in elderly people and this sarcopenia is associated with physical disability, as well as poor quality of life and increased risk of mortality. This review identifies frequency, main mechanisms of production, and characteristics of sarcopenia in RA as well as the current treatment of sarcopenia in these patients.

Key words: Rheumatoid arthritis, sarcopenia, decreased muscle mass.

ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónico-degenerativa y autoinmune que afecta aproximadamente a 1.6% de la población mexicana, con mayor frecuencia a mujeres con una relación de 5 o incluso 9:1 con respecto a los hombres.^{1,2} La AR puede comenzar a cualquier edad, aunque algunas series han mostrado picos de presentación entre 25 y 55 años de edad.³

La patogénesis de la AR es compleja y en ella intervienen diferentes poblaciones celulares como macrófagos, linfocitos T y B, sínoviocitos, osteoclastos, entre otras células.^{4,5} Participan además autoanticuerpos como el factor reumatoide (FR), autoanticuerpos dirigidos contra proteínas citrulinadas (ACPAs) que incluyen los antipéptidos cílicos citrulinados (anti-CCP) y anti-vimentina citrulinada mutada (anti-VCM) que incluso pueden servir como apoyo en el diagnóstico y diversas citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), las interleucinas (IL) 1, 6, 17 y 23 además de otras como las moléculas de adhesión, quimiocinas y adipocitocinas que intervienen en el proceso inflamatorio característico de articulaciones sinoviales, poliartritis simétrica de grandes y pequeñas articulaciones, usualmente acompañado de rigidez articular de predominio matinal y discapacidad funcional.^{4,5} Sin embargo, estos factores particularmente citocinas y adipocitocinas pueden alterar también la función de otros órganos que incluyen el tejido adiposo, musculoesquelético, hígado y endotelio vascular generando una serie de efectos proaterogénicos como resistencia a la insulina, dislipidemia, efectos prooxidativos, disfunción y daño endotelial, incremento del tejido adiposo con hipertrofia e hiperplasia y cambios de pérdida del tejido muscular esquelético.⁶

INCREMENTO DE LA GRASA CORPORAL EN AR

En la literatura se ha descrito que 94% de pacientes con AR presentan un incremento de masa grasa corporal por encima de los valores normales, 65% de pacientes con AR tienen sobrepeso u obesidad y hasta 50-62% de pacientes con AR tienen factores de riesgo tradicionales de sufrir una enfermedad cardiovascular.⁷⁻⁹ Se ha descrito que 53.9% de pacientes con AR presentan el síndrome de caquexia reumatoide,^{10,11} que se caracteriza principalmente por pérdida de masa muscular esquelética y de su función muscular, es decir menor fuerza y rendimiento físico.¹²

SARCOPENIA: DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO

La sarcopenia es un síndrome que se caracteriza por una pérdida gradual y generalizada de masa muscular esquelética y la fuerza que se asocia a un incremento de discapacidad física y mortalidad.¹³

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 2009, la sarcopenia afecta a más de 50 millones de adultos mayores a nivel mundial, con alta prevalencia en población hispana. En México de 41.4 a 67.8% de adultos mayores padecen sarcopenia.^{14,15}

El diagnóstico de sarcopenia se centra en los criterios establecidos por el grupo de trabajo sobre la sarcopenia en adultos mayores (EWGSOP por sus siglas en inglés, (2009)), es decir presencia de masa muscular baja y función muscular deficiente (caracterizada por baja fuerza muscular y/o deterioro en el rendimiento físico).¹² El diagnóstico de sarcopenia en adultos mayores requiere la presencia del criterio 1 (masa muscular

baja), aunado a al menos uno de los siguientes: criterio 2 (baja fuerza muscular) o el criterio 3 (deterioro del rendimiento físico) (*Figura 1*).

Las principales variables cuantificables de acuerdo con la EWGSOP son masa muscular, fuerza y rendimiento físico.¹² Este algoritmo fue modificado en esta revisión para mostrar los puntos de corte que el mismo grupo EWGSOP identificó como valores anormales en personas caucásicas. La manera del diagnóstico se describe en la *figura 2*.¹²

No obstante, este algoritmo puede tener problemas de interpretación en pacientes con ciertas enfermedades crónicas que confunden los resultados de las mediciones. En artritis reumatoide

de es complicado distinguir los criterios de fuerza muscular baja y rendimiento físico deficiente, pues puede haber confusión por los episodios de actividad inflamatoria o de daño estructural de las articulaciones con deterioro de las estructuras musculoesqueléticas, por lo que algunos autores consideran la sarcopenia exclusivamente en pacientes con masa muscular baja.¹⁶⁻²³

MECANISMOS DE SARCOPENIA PRIMARIA Y SARCOPENIA SECUNDARIA EN AR

En la sarcopenia existe una pérdida progresiva de masa muscular, dicha pérdida es de etiología

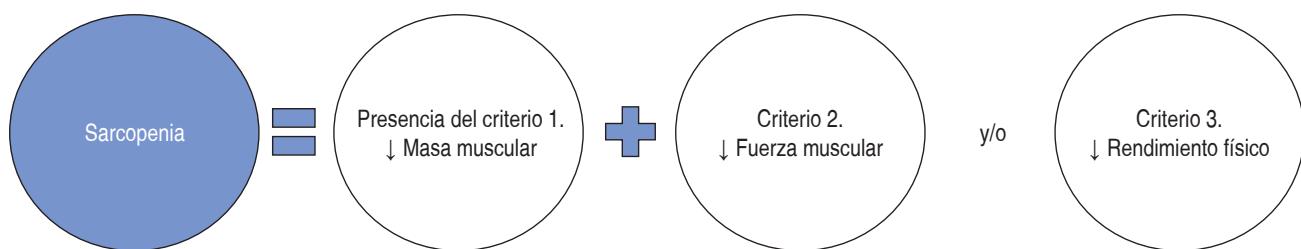


Figura 1. Criterios diagnósticos para sarcopenia.

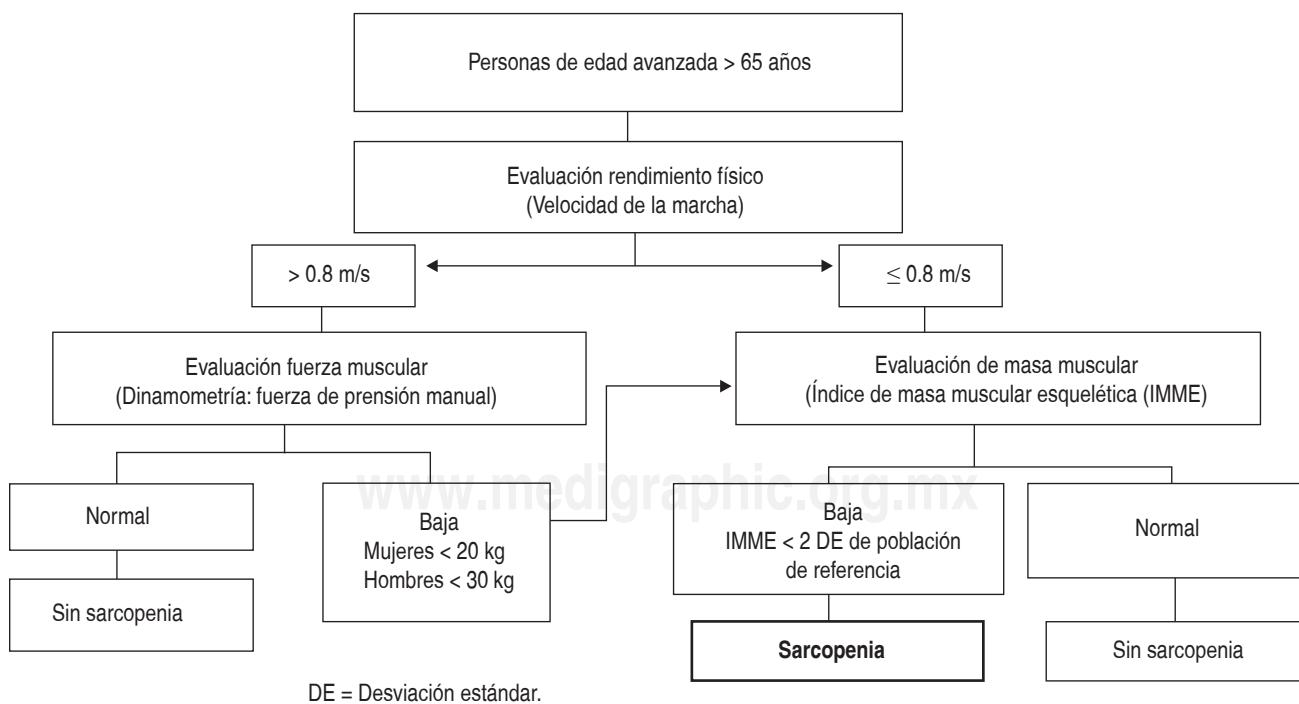


Figura 2. Algoritmo diagnóstico para sarcopenia en adulto mayor.

multifactorial, aunque algunos de los factores que se observan con más frecuencia incluyen:²⁴

1. Alteraciones en la síntesis y degradación de proteínas:

En el musculoesquelético se considera que existen dos tipos diferentes de fibras musculares: a) las fibras tipo I de contracción lenta o fibras rojas que son aquéllas resistentes a la fatiga y capaces de generar pequeñas cantidades de fuerza de larga duración; presentan un metabolismo aerobio, mayor número de mitocondrias, una red capilar extensa y mioglobina (proteína capaz de unir y almacenar oxígeno de la sangre) y b) las fibras musculares tipo II de contracción rápida o fibras blancas y los subtipos IIA y IIB que son aquéllas que muestran elevada capacidad glucolítica; son poco resistentes a la fatiga, aunque muy potentes en ejercicios breves pero intensos. Las fibras IIA son de mayor capacidad oxidativa y más resistentes a la fatiga que las fibras IIB caracterizadas por tener mayor capacidad glucolítica.²⁵

En sarcopenia primaria el número de fibras musculares disminuye, principalmente las de tipo II,²⁶ el número de fibras tipo I aumenta y tanto la actividad oxidativa muscular como la densidad capilar bajan. Los sarcómeros, unidades funcionales del músculo, son reemplazados por grasa y tejido fibroso, lo que causa un acortamiento de la fibra y una reducción de la capacidad de contracción. Se produce así una proliferación anómala del retículo sarcoplásmico y de núcleos internos con mayor número de fibras denervadas.²⁷

En sarcopenia secundaria a inactividad física y a otras enfermedades crónicas como artritis reumatoide, la pérdida de masa muscular no se acompaña de disminución de fibras musculares, se produce una expresión mayor de fibras musculares de tipo II y más estrés oxidativo.²⁸

El incremento de la edad genera además, a nivel bioquímico, mutaciones en el ADN mitocondrial debido al daño oxidativo, con una reducción en la síntesis proteínica mitocondrial. Este fenómeno está ligado a una baja en la ac-

tividad enzimática glucolítica y oxidativa del fosfato de creatina, del almacén de adenosintrifosfato en la célula muscular y del volumen mitocondrial, lo que conlleva cambios metabólicos en el músculo que contribuyen a menguar la capacidad física o de consumo de oxígeno durante el ejercicio.²⁹

2. Alteraciones hormonales e inflamación:

El déficit de esteroides sexuales (testosterona y estrógenos) en el adulto mayor se ha asociado a atrofia del músculo y hueso, con posible participación de la activación de mediadores inflamatorios que actúan como citocinas catabólicas.³⁰

Diversos estudios revelan que un aumento de la expresión de mediadores proinflamatorios es un factor importante que predispone a la respuesta de catabolismo muscular. Las concentraciones elevadas de proteína C reactiva (PCR), IL-6, IL-1 β , TNF- α , INF- γ algunas adipocinas como leptina se han asociado a menor masa y fuerza muscular en adultos mayores.^{31,32}

Asimismo, el déficit de hormona de crecimiento en conjunto con el incremento de citocinas proinflamatorias y déficit de hormonas gonadales actúa de manera sinérgica en la etiopatogenia de la sarcopenia, mientras que el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) predice la sarcopenia de manera inversa.³⁰

SARCOPENIA EN ARTRITIS REUMATOIDE

La AR al igual que otras enfermedades inflamatorias sistémicas de evolución crónica se acompaña de una respuesta catabólica incrementada que predispone a una elevada pérdida de masa muscular esquelética.¹¹

Aunque múltiples estudios coinciden en que la AR tiene mayor prevalencia de sarcopenia en comparación con la población general o con otros grupos sin enfermedad reumática, también se observa una gran variabilidad de resultados en estos estudios sobre la prevalencia de sarcopenia en la AR.¹⁶⁻²³

En pacientes con AR en Turquía se describió la presencia de sarcopenia entre 20 y 43%, mientras que en sujetos sanos de similar edad esta prevalencia es sólo de 7 a 10%.^{16,17} En pacientes vietnamitas se ha descrito una prevalencia de sarcopenia en AR de 18.1% en comparación con sujetos sanos de 9.5%.¹⁸ Por su parte en Estados Unidos la prevalencia de sarcopenia oscila entre 21.4 y 29% de pacientes con AR, con mayor proporción en mujeres.^{19,20} En África la prevalencia de sarcopenia descrita en AR es de 39.8% en mujeres y en 50% en hombres.²¹ En Francia la prevalencia de sarcopenia en AR fue de 28.6 versus 4.8% con respecto a controles sanos²² y en España la prevalencia en AR es de 13 versus 7% en sujetos sanos de similar edad²³ (*Cuadro I*).

FACTORES ASOCIADOS A SARCOPENIA EN ARTRITIS REUMATOIDE Y SU IMPACTO CLÍNICO

En AR la sarcopenia se ha asociado a un incremento de la actividad inflamatoria, mayor número de articulaciones dolorosas, mayor discapacidad funcional y a la presencia de erosiones óseas.^{16,18,21} En AR se ha observado una fuerte asociación entre sarcopenia y osteoporosis, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular.^{10,33}

Aunque la inflamación y destrucción crónica de articulaciones conllevan a mayor discapacidad y deterioro de la calidad de vida en AR, las enfermedades cardiovasculares, consecuencia de la inflamación persistente, acortan la expectativa de vida de un individuo con AR entre tres

Cuadro I. Sarcopenia en artritis reumatoide.

Autor, País, Año	Diseño	Grupos/ (n)	Prevalencia Sarcopenia
Giles et al. EUA, 2009	Cohorte	AR: 189 (H:72/M:117) CL: 189 (H:72/M:117)	↑ AR versus CL: <ul style="list-style-type: none"> Mujeres: 21.4% versus 7% Hombres: 33.3% versus 22.2%
Hanh-HD et al. Vietnam, 2011	Transversal	Mujeres AR: 105 CL: 105	↑ AR versus CL: 18.1% versus 9.5%
Meltern AM et al. Turquía, 2014	Transversal	Mujeres AR: 40 CL: 40	↑ AR versus CL: 20% versus 7%
Doğan SC. Turquía, 2015	Transversal	Mujeres AR: 30 CL: 30	↑ AR versus CL: 43.3% versus 10%
Delgado FE et al. España, 2015	Transversal	Mujeres AR:100 CL: 97	↑ AR versus CL: 13% versus 7%
Baker JF et al. EUA, 2015	Cohorte	190 AR San Francisco: 141 Filadelfia: 49	San Francisco versus Filadelfia: hombres: 29% versus 2% Mujeres: 11% versus 2.1%
Ngeuleu A et al. África, 2017	Transversal	AR: 123 H:16/ M:10	Mujeres versus hombres: 39.8% versus 50%
Tournadre A et al. Francia, 2017	Cohorte	AR: 21 CL: 21	↑ AR versus CL: 28.6% versus 4.8%

Diagnóstico sarcopenia mediante absorciometría dual de Rayos X (DXA) y el IMME = Índice de masa muscular esquelética = sumatoria de masa magra de extremidades (brazos+ piernas)/talla al cuadrado; H = Hombres, M = Mujeres.

y 18 años en comparación con la población general.^{33,34}

En AR la pérdida de masa muscular se acompaña generalmente de preservación y aumento de masa grasa corporal, la cual se asocia a su vez al desarrollo y presencia de enfermedades cardiovasculares (diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemias, etc.). Por otro lado, se ha descrito además una asociación entre el incremento de grasa visceral con menores concentraciones de testosterona en AR y adultos mayores; se ha considerado que estos factores están asociados a la presencia de sarcopenia.^{11,35-37}

En relación con la sarcopenia y el tratamiento de AR, algunos tratamientos se han asociado a la disminución de sarcopenia en AR mediante el incremento de masa muscular, función y rendimiento físico. El uso de agentes biológicos incluyendo etanercept (un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa) y tocilizumab (un antagonista de interleucina 6) se han asociado al incremento de la masa magra.^{22,38,39} Tournadre A et al. (2017) observaron una ganancia de peso y de masa magra apendicular (en otros términos un aumento de masa muscular de brazos y piernas) con tocilizumab después del primer año de tratamiento en pacientes con AR;²² asimismo Marcora et al. (2006) observaron efectos similares con el uso de etanercept después de 24 semanas.³⁸ Por otro lado, no todos concuerdan con los efectos benéficos de agentes biológicos en sarcopenia para AR, Toussirot E et al. (2014) identificaron un incremento de grasa visceral con agentes biológicos.⁴⁰

En este sentido se ha reconocido que la pérdida de masa muscular representa un serio problema en pacientes con AR, identificándose así numerosos factores que intervienen en su patogénesis

de degradación proteica y disminución de su síntesis, lo que ocasiona pérdida de masa muscular y masa ósea.⁴¹ En dicho proceso catabólico el TNF- α , la interleucina-1 β (IL-1 β), IL-6, INF- γ y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) son las principales citocinas participantes. Estas citocinas no sólo desempeñan un papel importante en la patogénesis de la AR (daño articular), también interfieren en el metabolismo proteico y energético.⁴¹ El TNF- α es un mediador principal de la pérdida de masa muscular, contribuye a la caquexia aumentando el catabolismo muscular, además TNF- α actúa sinérgicamente con IL-1 β , otra citocina proinflamatoria que participa en la regulación de la resistencia a la insulina, produciendo de manera indirecta un estado de caquexia mediante la reducción de la acción de insulina periférica y elevando su efecto anticatabólico.⁴¹

En la pérdida de proteína muscular también se han identificado como factores etiológicos importantes el INF- γ y la transcripción del factor nuclear kappa B (NF- κ B).⁴² El NF- κ B es un factor transcripcional conocido por su papel relevante en la activación de mecanismos inflamatorios y se relaciona con el incremento de la expresión basal de citocinas proinflamatorias, moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM), así como enzimas generadoras de especies reactivas de oxígeno, además de COX-2 que es una enzima relevante en la cascada de síntesis de prostaglandinas proinflamatorias, pues participa en la degradación del musculoesquelético tal como se observa en adultos mayores.⁴²

Por otra parte, el incremento de grasa corporal y la discapacidad presente en la patología constituyen factores de riesgo de sarcopenia, es decir se ha observado que la obesidad actúa de manera sinérgica con la sarcopenia, pues el incremento de tejido adiposo estimula la producción de TNF- α , IL-6 y otras adipocinas que promueven la resistencia a la insulina y tienen un efecto catabólico potencial en el músculo, acelerando los cambios en la composición corporal. De la misma manera la pérdida muscular reduce la masa del tejido diana disponible para la insulina, lo que promueve una situación de

SARCOPENIA EN ARTRITIS REUMATOIDE: FISIOPATOLOGÍA

En AR la inflamación crónica es responsable de cambios metabólicos, acelera la proporción

resistencia a la insulina y a su vez la aparición del síndrome metabólico y obesidad. De esta manera se cierra un círculo vicioso donde a mayor pérdida de músculo, mayor discapacidad y enfermedades metabólicas^{43,44} (*Figura 3*).

Además en la atrofia muscular se ha detectado como factor importante el uso de glucocorticoides en dosis elevadas, ya que hay inhibición de la síntesis proteica y estimulación de la proteólisis de una ubiquitina proteosoma.⁴

TRATAMIENTO SARCOPENIA EN AR

Actualmente en AR no existe un fármaco único y específico para sarcopenia. El tratamiento de sarcopenia deberá ser integral y multifactorial e incluir la combinación de una adecuada nutrición y actividad física.⁴⁵ Habrá que reducir los factores que propician la sarcopenia (tabaquismo, sedentarismo, inactividad), modificaciones terapéuticas encaminadas a bajar la actividad

inflamatoria con tratamientos modificadores de la enfermedad (uso de metotrexato, antimaláricos, leflunomida, azatioprina); considerar agentes biológicos que disminuyen citocinas implicadas en sarcopenia (agentes antagonistas de factor de necrosis tumoral alfa, antagonistas de interleucina 6); reducir los fármacos que propician sarcopenia y catabolismo muscular (bajar dosis o retirar glucocorticoïdes). Para terminar, debemos hacer mención de los aspectos nutricionales del tratamiento para sarcopenia que, aunque son generales, pueden aplicarse a artritis reumatoide.

Nutrición

Se ha demostrado que adultos mayores que sufren sarcopenia y cursan con malnutrición sufren mayor morbilidad, por lo que es esencial mantener una adecuada nutrición.⁴⁶ La OMS y Food and Agriculture Organization

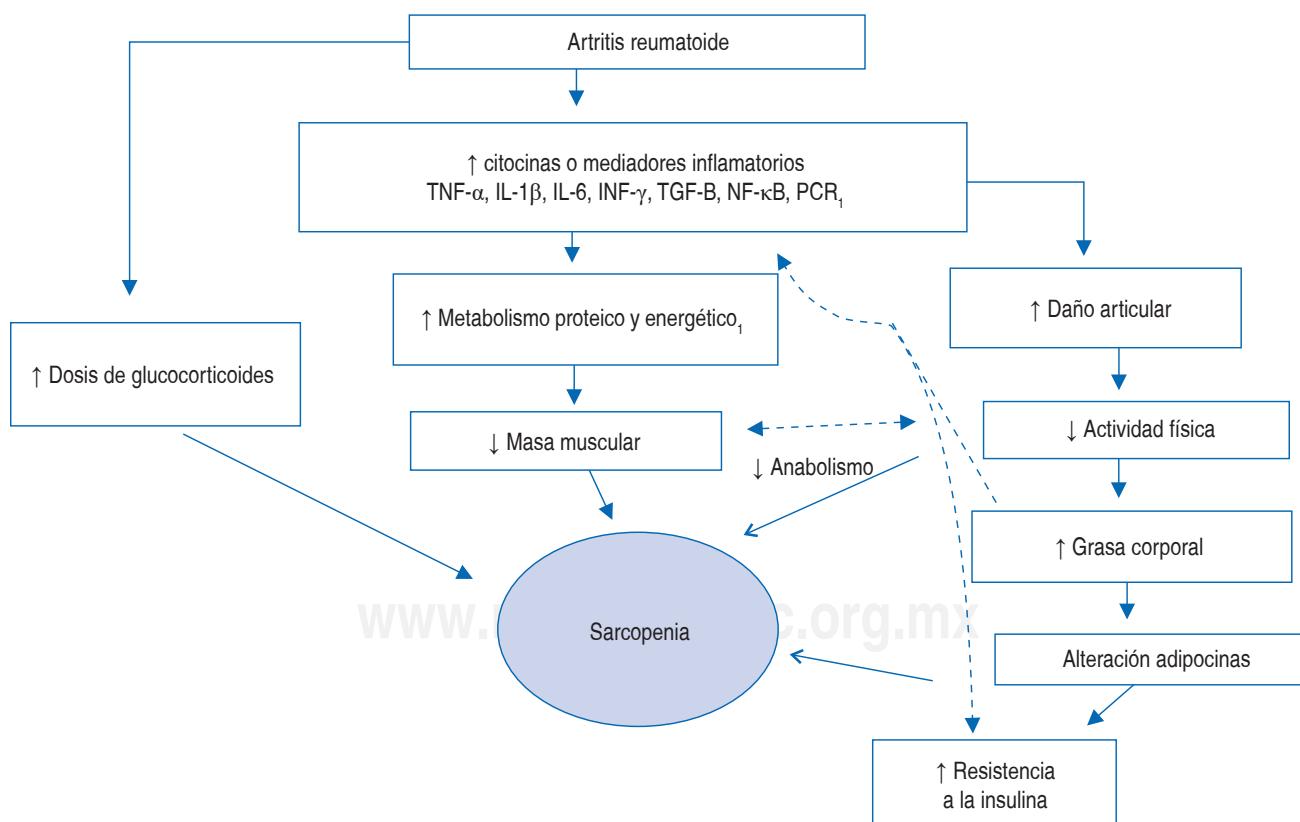


Figura 3. Fisiopatología de sarcopenia en artritis reumatoide.

(FAO) recomiendan una ingesta proteica de 0.75 g/kg/día en adultos jóvenes; sin embargo, en adultos mayores se recomienda una ingesta proteica de 1.2 g/kg/día para mantener un equilibrio debido a su tendencia catabólica condicionante de la edad y patologías crónicas prevalentes en los adultos mayores.⁴⁶⁻⁴⁸

Aunque en la prevención de la sarcopenia las investigaciones se centran en el consumo proteico, recientes investigaciones muestran efectos positivos de la ingesta o suplementos en la dieta de antioxidantes (vitamina A, C y E, betacarotenos, selenio, zinc) y vitaminas D en la pérdida de masa muscular. Es claro que se requieren investigaciones más amplias sobre otros aspectos de la nutrición y su papel en la prevención de pérdida muscular.⁴⁹

Cincuenta por ciento de los pacientes con AR intentan algún tipo de manipulación dietética para atenuar la sintomatología.⁵⁰ Marcora et al. (2005) observaron que el uso durante tres meses de suplementos de proteína β -hidroxibeta-metilbutirato, glutamina y arginina (HMB/GLN/ARG) y otros aminoácidos no esenciales (alanina, ácido glutámico, glicina y serina) incrementa la masa magra y mejora la función y fuerza muscular.⁵¹

Ejercicio

Existe una estrecha relación entre la inactividad física y la pérdida de masa muscular, fuerza y funcionalidad.⁵² El ejercicio físico se considera como la piedra angular del tratamiento de sarcopenia, los ejercicios de fuerza y resistencia son los más beneficiosos por la hipertrofia muscular que se presenta, con mejorías de la función neuromuscular y rendimiento físico.⁵²

Marcora et al. (2005) y Lemmey et al. (2009) observaron que el entrenamiento de resistencia progresivo (periodo de 12 y 24 semanas) aumenta la masa magra, la fuerza y la función física; sin embargo, Lemmey et al. (2012) demostraron

que la falta de adherencia al ejercicio puede revertir la mejoría ya obtenida, por lo que se deberá insistir en un programa de ejercicios gradual, individualizado, por objetivos, continuado y permanente.⁴³⁻⁵⁵

CONCLUSIONES

Más de la mitad de los pacientes con AR presentan pérdida de masa muscular esquelética, asociada a una disminución de la fuerza muscular y rendimiento físico, condiciones clínicas que ocasionan sarcopenia.

El aumento de la expresión de mediadores proinflamatorios, la inactividad física, el incremento de masa grasa corporal y dosis elevadas de glucocorticoides se han identificado como principales factores que predisponen a un incremento en el catabolismo muscular y óseo en la patología. En dicho proceso catabólico el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6) interferón gamma (INF- γ) y el factor de crecimiento beta (TGF- β) son las principales citocinas asociadas a depleción proteica que invariabilmente se traduce en pérdida de tejido metabólicamente activo, alteraciones funcionales y participación potencial como factor independiente de morbimortalidad.

La prevalencia de sarcopenia en AR puede ser de 13 a 43% en diferentes poblaciones, siendo más alta en AR que en la población general o sin enfermedad reumática de similar edad. La pérdida de masa muscular es un serio problema en pacientes con AR, pues provoca complicaciones mayores y morbilidad y mortalidad más altas. Se han descrito numerosos factores que intervienen en su patogénesis, pero se requieren estudios más amplios que permitan identificar y estandarizar criterios y nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento integral de sarcopenia en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M y cols. Grupo de Estudio Epidemiológico de Enfermedades Músculo Articulares (GEEMA). Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol.* 2011; 38: 3-8.
2. Morales-Romero J, Cázares-Méndez JM, Gámez-Nava JI, Triano-Páez M, Villa-Manzano AI, López-Olivo MA et al. Patterns of health care in an out patient rheumatologic clinic. *Reumatol Clin.* 2005; 1 (2): 87-94.
3. Massardo L, Pons-Estel BA, Wojdyla D, Cardiel MH, Galarza MC, Sacnun MP et al. Early rheumatoid arthritis in Latin America. Low socioeconomic status relates to high disease activity at baseline. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64 (8): 1135-1143.
4. Díaz-Toscano ML, Olivas-Flores EM, Zavaleta-Muñiz SA, Gamez-Nava JI, Cardona-Muñoz EG, Ponce-Guarneros M et al. Comparison of two assays to determine anti-citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis in relation to other chronic inflammatory rheumatic diseases: assaying anti-modified citrullinated vimentin antibodies adds value to second-generation anti-citrullinated cyclic peptides testing. *Biomed Res Int.* 2014; 2014; 198198.
5. Feldmann M, Maini SR. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics. *Immunol Rev.* 2008; 223: 7-19.
6. Sidiropoulos PI, Karvounaris SA, Boumpas DT. Metabolic syndrome in rheumatic diseases: epidemiology, pathophysiology, and clinical implications. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10 (3): 207.
7. Puente TL, Hurtado TG, Abud MC, Bravo RA. Assessment of nutritional status in a Mexican population of adult patients with rheumatoid arthritis. *Nutr Hosp.* 2009; 24 (2): 233-238.
8. Crowson CS, Matteson EL, Roger VL, Therneau TM, Gabriel SE. Usefulness of risk scores to estimate the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol.* 2012; 110 (3): 420-424.
9. Cote JK, Bili A. Aspirin use in rheumatoid arthritis patients with increased risk of cardiovascular disease. *ISRN Rheumatol.* 2013; 2013: 589807.
10. El Maghraoui A, Sadni S, Rezqi A, Bezza A, Achemlal L, Mounach A. Does. Rheumatoid cachexia predispose patients with rheumatoid arthritis to osteoporosis and vertebral fractures? *J Rheumatol.* 2015; 42 (9): 1556-1562.
11. Morley JE, Thomas DR, Wilson MM. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83 (4): 735-743.
12. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010; 39 (4): 412-423.
13. Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, Visser M, Nevitt M, Kritchevsky SB et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55 (5): 769-774.
14. World Health Organization. Ageing and life course. 2009 [Cited 2009 April 30]; Available from: <http://www.who.int/ageing/en/>.
15. Velázquez AM, Irigoyen CM, Delgadillo VJ, Lazarevich I. The relationship between sarcopenia, undernutrition, physical mobility and basic activities of daily living in a group of elderly women of Mexico City. *Nutr Hosp.* 2013; 28 (2): 514-521.
16. Meltem Alkan Melikoglu, Kazim Senel, Rheumatology, Ataturk. Sarcopenia and its impact on disability in rheumatoid arthritis, a pilot study. American College of Rheumatology, 2014.
17. Doğan SC, Hizmetli S, Hayta E, Kaptanoğlu E, Erselcan T, Güler E. Sarcopenia in women with rheumatoid arthritis. *Eur J Rheumatol.* 2015; 2 (2): 57-61.
18. Dao HH, Do QT, Sakamoto J. Abnormal body composition phenotypes in Vietnamese women with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50 (7): 1250-1258.
19. Giles JT, Ling SM, Ferrucci L, Bartlett SJ, Andersen RE, Towns M et al. Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients: association with disease characteristics and pharmacotherapies. *Arthritis Rheum.* 2008; 59 (6): 807-815.
20. Baker JF, Long J, Ibrahim S, Leonard MB, Katz P. Are men at greater risk of lean mass deficits in rheumatoid arthritis? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015; 67 (1): 112-119.
21. Ngeuleu A, Allali F, Medrare L, Madhi A, Rkain H, Hajjaj-Hassouni N. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: prevalence, influence of disease activity and associated factors. *Rheumatol Int.* 2017; 37 (6): 1015-1020.
22. Tournadre A, Pereira B, Dutheil F, Giraud C, Courteix D, Sapin V et al. Changes in body composition and metabolic profile during interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017; 8 (4): 639-646.
23. Delgado-Frías E, González-Gay MA, Muñiz-Montes JR, Gómez Rodríguez-Bethencourt MA, González-Díaz A, Díaz-González F. Relationship of abdominal adiposity and body composition with endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015; 33 (4): 516-523.
24. Wilson MM, Morley JE. Invited review: Aging and energy balance. *J Appl Physiol.* 2003; 95 (4): 1728-1736.
25. Burgos R. Sarcopenia en ancianos. *Endocrinol Nutr.* 2006; 52 (5): 335-345.
26. Nair KS. Aging muscle. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81 (5): 953-963.
27. Volpi E, Nazemi R, Fujita S. Muscle tissue changes with aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2004; 7 (4): 405-410.

28. Mishra SK, Misra V. Muscle sarcopenia: an overview. *Acta Myol.* 2003; 22 (2): 43-47.
29. Leeuwenburgh C. Role of apoptosis in sarcopenia. *J Gerontol Biol Sci Med Sci.* 2003; 58 (11): 999-1001.
30. Joseph C, Kenny AM, Taxel P, Lorenzo JA, Duque G, Kuchel GA. Role of endocrine-immune dysregulation in osteoporosis, sarcopenia, frailty and fracture risk. *Mol Aspects Med.* 2005; 26 (3): 181-201.
31. Visser M, Pahor M, Taaffe DR, Goodpaster BH, Simonsick EM, Newman AB et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC study. *J Gerontol Biol Sci Med Sci.* 2002; 57: M326-32.
32. Cesari M, Kritchevsky SB, Baumgartner RN, Atkinson HH, Penninx BW, Lenchik L et al. Sarcopenia, obesity and inflammation-results from the trial of angiotensin converting enzyme inhibition and novel cardiovascular risk factors study. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82 (2): 428-434.
33. Summers GD, Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Kitas GD. Rheumatoid cachexia and cardiovascular disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6 (8): 445-451.
34. Pincus T, Sokka T, Wolfe F. Premature mortality in patients with rheumatoid arthritis: evolving concepts. *Arthritis Rheum.* 2001; 44 (6): 1234-1236.
35. Tengstrand B, Carlström K, Hafström I. Gonadal hormones in men with rheumatoid arthritis-from onset through 2 years. *J. Rheumatol.* 2009; 36 (5): 887-892.
36. Straub RH, Härlé P, Atzeni F, Weidler C, Cutolo M, Sarzi-Puttini P. Sex hormone concentrations in patients with rheumatoid arthritis are not normalized during 12 weeks of anti-tumor necrosis factor therapy. *J Rheumatol.* 2005; 32 (7): 1253-1258.
37. Haren MT, Kim MJ, Tariq SH, Wittert GA, Morley JE. Andropause: a quality-of-life issue in older males. *Med Clin North Am.* 2006; 90 (5): 1005-1023.
38. Marcora SM, Chester KR, Mittal G, Lemmey AB, Maddison PJ. Randomized phase 2 trial of anti-tumor necrosis factor therapy for cachexia in patients with early rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84 (6): 1463-1472.
39. Chen CY, Tsai CY, Lee PC, Lee SD. Long-term etanercept therapy favors weight gain and ameliorates cachexia in rheumatoid arthritis patients: roles of gut hormones and leptin. *Curr Pharm Des.* 2013; 19 (10): 1956-1964.
40. Toussirot E, Mourot L, Dehecq B, Wendling D, Grandclement E, Dumoulin G. TNFα blockade for inflammatory rheumatic diseases is associated with a significant gain in android fat mass and has varying effects on adipokines: a 2 year prospective study. *Eur J Nutr.* 2014; 53 (3): 951-961.
41. Walsmith J, Roubenoff R. Cachexia in rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol.* 2002; 85 (1): 89-99.
42. Cai D, Frantz JD, Tawa NE Jr., Melendez PA, Oh BC, Lidov HG et al. IKKbeta/NF-kappaB activation causes severe muscle wasting in mice. *Cell.* 2004; 119 (2): 285-298.
43. Villareal DT, Banks M, Siener C, Sinacore DR, Klein S. Physical frailty and body composition in obese elderly men and women. *Obes Res.* 2004; 12 (6): 913-920.
44. Rolland Y, Abellan van Kan G, Gillette-Guyonnet S, Vellas B. Cachexia versus sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011; 14 (1): 15-21.
45. Rondanelli M, Faliva M, Monteferrario F, Peroni G, Repaci E, Allieri F. Novel insights on nutrient management of sarcopenia in elderly. *BioMed research international.* 2015; 2015: 524948.
46. Morley JE, Argiles JM, Evans WJ, Bhasin S, Cella D, Deutz NE et al. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2010; 11 (6): 391-396.
47. Rizzoli R. Nutrition and sarcopenia. *Journal of Clinical Densitometry.* 2015; 18 (4): 483-487.
48. Welch AA. Nutritional influences on age-related skeletal muscle loss. *Proc Nutr Soc.* 2014; 73 (1): 16-33.
49. Daly RM, Duckham RL, Gianoudis J. Evidence for an interaction between exercise and nutrition for improving bone and muscle health. *Curr Osteoporos Rep.* 2014; 12 (2): 219-226.
50. Stamp LK, James MJ, Cleland LG. Diet and rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2005; 35 (2): 77-94.
51. Marcora S, Lemmey A, Maddison P. Dietary treatment of rheumatoid cachexia with beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, glutamine and arginine: a randomised controlled trial. *Clin Nutr.* 2005; 24 (3): 442-54.
52. Chulvi-Medrano I. Entrenamiento de fuerza combinado con oclusión parcial superimpuesta. una revisión. *Revista Andaluza de Medicina del Deporte.* 2011; 4 (3): 121-128.
53. Marcora SM, Lemmey AB, Maddison PJ. Can progressive resistance training reverse cachexia in patients with rheumatoid arthritis? Results of a pilot study. *J Rheumatol.* 2005; 32 (6): 1031-1039.
54. Lemmey AB, Marcora SM, Chester K, Wilson S, Casanova F, Maddison PJ. Effects of high-intensity resistance training in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009; 61 (12): 1726-1734.
55. Lemmey AB, Williams SL, Marcora SM, Jones J, Maddison PJ. Are the benefits of a high-intensity progressive resistance training program sustained in rheumatoid arthritis patients? A 3-year followup study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64 (1): 71-75.

La revista **El Residente** publica artículos originales, casos clínicos, temas de revisión, informe de casos clínicos, notas de historia, editoriales y cartas al editor. Para su aceptación, todos los artículos son analizados inicialmente al menos por dos revisores y finalmente ratificados por el Comité Editorial.

La revista **El Residente** acepta, en términos generales, las indicaciones establecidas por el *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE). La versión actualizada 2016 de las *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* se encuentra disponible en www.icmje.org. Una traducción al español de esta versión de los Requisitos de uniformidad para los manuscritos remitidos a las publicaciones biomédicas se encuentra disponible en: www.medigraphic.com/requisitos

El envío del manuscrito implica que éste es un trabajo que no ha sido publicado (excepto en forma de resumen) y que no será enviado a ninguna otra revista. Los artículos aceptados serán propiedad de la revista **El Residente** y no podrán ser publicados (ni completos, ni parcialmente) en ninguna otra parte sin consentimiento escrito del editor. El autor principal debe guardar una copia completa del manuscrito original.

Los artículos deberán enviarse al Director Editorial de la revista **El Residente**:

Dr. Juan Carlos Molina Covarrubias
Paseo de los Tamarindos Núm. 40,
Col. Bosques de Las Lomas, 05120
Del. Cuajimalpa, México, D. F.

I. Artículo original: Puede ser investigación básica o clínica y tiene las siguientes características:

- a) **Título:** Representativo de los hallazgos del estudio. Agregar un título corto para las páginas internas. (Es importante identificar si es un estudio aleatorizado o control).
- b) **Resumen estructurado:** Debe incluir introducción, objetivo, material y métodos, resultados y conclusiones. En español y en inglés, con palabras clave y *key words*.
- c) **Introducción:** Describe los estudios que permiten entender el objetivo del estudio, mismo que se menciona al final de la introducción (no se escriben aparte los objetivos, la hipótesis ni los planteamientos).
- d) **Material y métodos:** Parte importante que debe explicar con todo detalle cómo se desarrolló el estudio y en especial que sea reproducible. (Mencionar tipo de estudio, observacional o experimental).
- e) **Resultados:** En esta sección, de acuerdo al diseño del estudio, deben presentarse todos los resultados; no se comentan. Si hay cuadros de resultados o figuras (gráficas o imágenes) deben presentarse aparte, en las últimas páginas, con pie de figura.
- f) **Discusión:** Con base en bibliografía actualizada que apoye los resultados. Las conclusiones se mencionan al final de esta sección.

- g) **Bibliografía:** Deberá seguir las especificaciones descritas más adelante.
- h) **Número de páginas o cuartillas:** Un máximo de 10. Figuras: 5-7 máximo.

II. Artículo de caso clínico (1-2 casos) o serie de casos (más de 3 casos clínicos):

- a) **Título:** Debe especificar si se trata de caso clínico o serie de casos clínicos.
- b) **Resumen:** Con palabras clave y abstract con key words. Debe describir el caso brevemente y la importancia de su publicación.
- c) **Introducción:** Se trata la enfermedad o causa atribuible.
- d) **Presentación del (los) caso(s) clínico(s):** Descripción clínica, laboratorio y otros. Mencionar el tiempo en que se reunieron estos casos. Las figuras o cuadros van en hojas aparte.
- e) **Discusión:** Se comentan las referencias bibliográficas más recientes o necesarias para entender la importancia o relevancia del caso clínico.
- f) **Número de cuartillas:** Máximo 10. Figuras: 5-8.

III. Artículo de revisión:

- a) **Título:** Que especifique claramente el tema a tratar.
- b) **Resumen:** En español y en inglés, con palabras clave y *key words*.
- c) **Introducción y, si se consideran necesarios, subtítulos:** Puede iniciarse con el tema a tratar sin divisiones.
- d) **Bibliografía:** Reciente y necesaria para el texto.
- e) **Número de cuartillas:** 20 máximo. Figuras: 5-8 máximo.

IV. Carta al editor: Esta sección es para documentos de interés social, bioética, normativo, complementario a uno de los artículos de investigación. No tiene un formato en especial.

V. Artículo de historia: Al igual que en carta al editor, el autor tiene la libertad de desarrollar un tema sobre la historia de la medicina. Se aceptan cinco imágenes como máximo.

Los requisitos se muestran a continuación en la lista de verificación. El formato se encuentra disponible en www.medigraphic.com/elresidente/instrucciones (PDF). Los autores deberán descargarla e ir marcando cada apartado una vez que éste haya sido cubierto durante la preparación del material para publicación.

La lista de verificación en formato PDF deberá enviarse junto con el manuscrito; también deberá adjuntar la forma de transferencia de derechos de autor.

Los manuscritos inadecuadamente preparados o que no sean acompañados de la lista de verificación, serán rechazados sin ser sometidos a revisión.

Lista de Verificación

ASPECTOS GENERALES

- Los artículos deben enviarse en formato electrónico. Los autores deben contar con una copia para su referencia.
- El manuscrito debe escribirse con tipo arial tamaño 12 puntos, a doble espacio, en formato tamaño carta, con márgenes de 2.5 cm en cada lado. La cuartilla estándar consiste en 30 renglones, de 60 caracteres cada renglón (1,800 caracteres por cuartilla). Las palabras en otro idioma deberán presentarse en letra itálica (cursiva).
- El texto debe presentarse como sigue: 1) página del título, 2) resumen y palabras clave [en español e inglés], 3) introducción, 4) material y métodos, 5) resultados, 6) discusión, 7) agradecimientos, 8) referencias, 9) apéndices, 10) texto de las tablas y 11) pies de figura. Cada sección se iniciará en hoja diferente. El formato puede ser modificado en artículos de revisión y casos clínicos, si se considera necesario.
- Numeración consecutiva de cada una de las páginas, comenzar por la página del título.
- Anote el nombre, dirección y teléfono de tres probables revisores, que no pertenezcan a su grupo de trabajo, a los que se les puede enviar su artículo para ser analizado.

TEXTO

Página de título

- Incluye:
 - 1) Título en español e inglés, de un máximo de 15 palabras y título corto de no más de 40 caracteres,
 - 2) Nombre(s) del autor(es) en el orden en que se publicarán, si se anotan los apellidos paterno y materno [pueden aparecer enlazados con un guión corto],
 - 3) Créditos de cada uno de los autores,
 - 4) Institución o instituciones donde se realizó el trabajo y
 - 5) Dirección para correspondencia: domicilio completo, teléfono, fax y dirección electrónica del autor responsable.

Resumen

- En español e inglés, con extensión máxima de 200 palabras.
- Estructurado conforme al orden de información en el texto:
 - 1) Introducción,
 - 2) Objetivos,
 - 3) Material y métodos,
 - 4) Resultados y
 - 5) Conclusiones.

Evite el uso de abreviaturas, pero si fuera indispensable su empleo, deberá especificarse lo que significan la primera vez que se citen. Los símbolos y abreviaturas de unidades de medidas de uso internacional no requieren especificación de su significado.

Palabras clave en español e inglés, sin abreviaturas; mínimo tres y máximo seis.

Texto

- Manuscrito que no exceda de 10 páginas, dividido en subtítulos que faciliten la lectura.

- Deben omitirse los nombres, iniciales o números de expedientes de los pacientes estudiados.
- Se aceptan las abreviaturas, pero deben estar precedidas de lo que significan la primera vez que se citen y las de unidades de medidas de uso internacional a las que está sujeto el gobierno mexicano.
- Los fármacos, drogas y sustancias químicas deben denominarse por su nombre genérico, la posología y vías de administración se indicarán conforme a la nomenclatura internacional.
- Al final de la sección de Material y Métodos se deben describir los métodos estadísticos utilizados.

Reconocimientos

- Los agradecimientos y detalles sobre apoyos, fármaco(s) y equipo(s) proporcionado(s) deben citarse antes de las referencias. Enviar permiso por escrito de las personas que serán citadas por su nombre.

Referencias

- Se identifican en el texto con números arábigos y en orden progresivo de acuerdo a la secuencia en que aparecen en el texto.
- Las referencias que se citan solamente en los cuadros o pies de figura deberán ser numeradas de acuerdo con la secuencia en que aparezca, por primera vez, la identificación del cuadro o figura en el texto.
- Las comunicaciones personales y datos no publicados serán citados sin numerar a pie de página.
- El título de las revistas periódicas debe ser abreviado de acuerdo al *Catálogo de la National Library of Medicine* (NLM): disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals> (accesado 15/Mar/12). Se debe contar con información completa de cada referencia, que incluye: título del artículo, título de la revis-

ta abreviado, año, volumen y páginas inicial y final. Cuando se trate de más de seis autores, deben enlistarse los seis primeros y agregar la abreviatura *et al.*

Ejemplos, artículo de publicaciones periódicas, hasta con seis autores:

Ohlsson J, Wranne B. Non invasive assessment of valve area in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7:501-508.

Siete o más autores:

San-Luis R, Munayer J, Aldana T, Acosta JL, Ramírez H, Campos A et al. Conexión venosa pulmonar anómala total. Cinco años de experiencia. *Rev Mex Cardiol.* 1995; 6: 109-116.

Libros, anotar edición cuando no sea la primera:

Myerowitz PD. Heart transplantation. 2nd ed. New York: Futura Publishing; 1987.

Capítulos de libros:

Hardesty R, Griffith B. Combined heart-lung transplantation. In: Myerowitz PD. Heart transplantation. 2nd ed. New York: Futura Publishing; 1987. p. 125-140.

Para más ejemplos de formatos de las referencias, los autores deben consultar http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Cuadros

- No tiene.
- Sí tiene.
- Número (con letra): _____
- La información que contienen no se repite en el texto o en las figuras. Como máximo se

- aceptan 50 por ciento más uno del total de hojas del texto.
- Están encabezados por el título y marcados en forma progresiva con números romanos de acuerdo con su aparición en el texto.
- El título de cada cuadro por sí solo explica su contenido y permite correlacionarlo con el texto acotado.
- Figuras**
- No tiene.
- Sí tiene.
- Número (con letra): _____
- Se consideran como tales las fotografías, dibujos, gráficas y esquemas. Los dibujos deberán ser diseñados por profesionales. Como máximo se aceptan 50 por ciento más una del total de hojas del texto.
- La información que contienen no se repite en el texto o en las tablas.
- Se identifican en forma progresiva con números arábigos de acuerdo con el orden de aparición en el texto, recordar que la numeración progresiva incluye las fotografías, dibujos, gráficas y esquemas. Los títulos y explicaciones se presentan por separado.
- Serán de excelente calidad, blanco y negro o en color. Las imágenes deberán estar en formato JPG (JPEG), sin compresión y en resolución mayor o igual a 300 ppp. Las dimensiones deben ser al menos las de tamaño postal (12.5 x 8.5 cm), (5.0 x 3.35 pulgadas). Deberán evitarse los contrastes excesivos.
- Las fotografías en las que aparecen pacientes identificables deberán acompañarse de permiso escrito para publicación otorgado por el paciente. De no ser posible contar con este permiso, una parte del rostro de los pacientes deberá ser tapado sobre la fotografía.
- Cada una estará numerada de acuerdo con el número que se le asignó en el texto del artículo.

Pies de figura

- No tiene.
- Sí tiene.
- Número (con letra): _____
- Están señalados con los números arábigos que, conforme a la secuencia global, les corresponde.

Aspectos éticos

- Los procedimientos en humanos deben ajustarse a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) y con lo establecido en La ley General de Salud (Título Quinto) de México, así como con las normas del Comité Científico y de Ética de la institución donde se efectuó.
- Los experimentos en animales se ajustan a las normas del *National Research Council* y a las de la institución donde se realizó.
- Cualquier otra situación que se considere de interés debe notificarse por escrito a los editores.

Fotografías

- No tiene.
- Sí tiene.
- Número (con letra): _____
- en color: _____

Transferencia de Derechos de Autor

Título del artículo:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Autor (es):

[REDACTED]

Los autores certifican que el artículo arriba mencionado es trabajo original y que no ha sido previamente publicado. También manifiestan que, en caso de ser aceptado para publicación en la Revista **El Residente**, los derechos de autor serán transferidos al **Instituto Científico Pfizer**.

Conflictos de Intereses:

[REDACTED]

Participación de cada Autor:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Nombre y firma de todos los autores:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Lugar y fecha:

[REDACTED]

El Residente, Publicación del Instituto Científico Pfizer

Año 13, No. 1, Enero-Abril 2018.

Se terminó de imprimir el 21 de mayo de 2018
en los talleres de GRAPHIMEDIC, S.A. de C.V.

Tel.: 8589-8527 al 32.

La edición consta de 500 ejemplares.



Trabajando juntos por un mundo más saludable

PP-CME-MEX-0028