

**EDITORIAL**

- 513 **Reivindicación de la clínica**
Alberto Lifshitz

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 517 **Diferencia de la presión arterial medida en el brazo vs antebrazo en pacientes con circunferencia de brazo mayor a 34 cm**
Hiram Javier Jaramillo-Ramírez, Edgar Mauricio Ramírez-Alfaro, Gerardo Chacón-Loyola, Juan Miguel Guerrero-Hernández, Raul Aguilera-Zárate
- 522 **Prevalencia y caracterización de las enfermedades autoinmunitarias en pacientes mayores de 13 años en un hospital de Colombia**
Jorge Mario Palmezano-Díaz, Claudia Lucía Figueroa-Pineda, Reynaldo Mauricio Rodríguez-Amaya, Lisette Katherine Plazas-Rey
- 536 **Mortalidad por enfermedad renal crónica y su relación con la diabetes en México**
JA Aldrete-Velasco, E Chiquete, JA Rodríguez-García, R Rincón-Pedrero, R Correa-Rotter, R Peña-García, E Perusquía-Frías, JC Dávila-Valero, C Reyes-Zavala, J Pedraza-Chávez
- 551 **Efecto de la administración de vitamina K en las complicaciones asociadas con enfermedad hepática crónica terminal**
Roberto Álvarez-Saucedo, Adrián Santoyo-Sánchez, Francisco Galván-Flores, Miguel Ángel Álvarez-Espinoza, Raymundo Durán-Guzmán, Mario Salcedo-Roldán, Christian Ramos-Peñañel
- 557 **Asociación de la severidad de la depresión y el apego al primer esquema de tratamiento antirretroviral**
Marco Antonio López-Hernández, Patricia Montoya-Escutia
- 561 **Diferencias en el grosor de la grasa epicárdica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, prediabetes y sujetos no diabéticos**
Karla C Arana-Pazos, Daniel R Benítez-Maldonado, Ivan Meneses-Acero, Jorge L Narváez-Rivera, Carolina Guerrero-García, Alberto F Rubio-Guerra

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 566 **Fármacos diuréticos: alteraciones metabólicas y cardiovasculares en el adulto mayor**
J Enrique Cruz-Aranda
- 574 **Probióticos coadyuvantes en el tratamiento médico?**
Parménides Guadarrama-Ortiz, Juan Carlos Flores-Vázquez, Martha Carnalla-Cortés, José Alberto Choreño-Parra
- 582 **Perspectivas del síndrome de supresión etílica: tratamiento a la mexicana**
Daniel Rebolledo-García, Diana Laura Granados-Moreno, Perfecto Oscar González-Vargas
- 594 **Evolución de la definición del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda**
Raúl Carrillo-Esper, Martín de Jesús Sánchez-Zúñiga, Nikolett Medveczky-Ordóñez, Dulce María Carrillo-Córdova
- 601 **Agonistas de GLP-1 más inhibidores de SGLT2. ¿Efectos cardioprotectores aditivos?**
Gabriel Jaime Matta-Herrera, Luis Manuel Ballesta-Alarcón, Alex Ramírez-Rincón

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 614 **Cartílago de tiburón: una panacea oncológica más**
Guillermo Murillo-Domínguez
- 619 **La consulta médica por WhatsApp: un deterioro en la relación médico-paciente**
José Halabe-Cherem, Liz Hamui-Sutton
- 622 **El Consejo Mexicano de Medicina Interna, AC. Gestión 2015-2018. Rendición de cuentas y transparencia. Informe y análisis**
Roberto López-Espinosa, Alpha Escamilla-Ruiz, Carlos Lijtszain-Sklar

CASOS CLÍNICOS

- 630 **Glomerulonefritis rápidamente progresiva asociada con vasculitis por ANCA**
Gonzalo Montalvo, Santiago Guzmán, Wallace Muñoz, Edgar Varela, Arali Melgarejo, José Antonio Niño-Cruz
- 638 **Púrpura de Henoch-Schönlein como manifestación inicial de mieloma múltiple**
Luis Francisco Pineda-Galindo, Leslie Moranchel-García, Magdalena Sánchez-Urbe, Pablo Ramírez-Mendoza, Olga Lidia Vera-Lastra
- 645 **Síndrome de seno cavernoso**
Hiram Javier Jaramillo-Ramírez, Flor María Yocupicio-Yocupicio, Alfredo Angulo-Preciado, Carlo René Espinoza-Rodríguez
- 649 **Dosis atípica de bevacizumab en un paciente con síndrome de Osler-Weber Rendu**
Luis Enrique Estrada-Martínez, William Enrique López-Rodríguez, Gabriela Noemí García-Ortega, Alberto Enrique Iturbide-Escamilla, Francisco Javier Chapuli-Azcatl
- 658 **Síndrome de Wellens, equivalente clínico de estenosis coronaria crítica**
Fernando Iván Vergara-Orduña, Leetsy Macedo-Calvillo, Elizabeth Palacios-Pérez, Miriam Marcela Hernández-Sánchez, Norma Laura Fonseca-Tinoco

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 662 **Odio, amistad, noviazgo, amor, matrimonio**
J Enrique Cruz A
- 662 **La transparencia del tiempo**
Manuel Ramiro H




Coriatros® Duo®

Candesartán, Hidroclorotiazida

Para **corazones**
con **alto riesgo**



Combinación de alta eficacia para pacientes hipertensos de difícil control con alto RCV ¹⁻⁴

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

Reg. No. 259M2016 SSA IV

No. de Aviso 163300202C5690 SSA 2016

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



Medicina Interna

de México



COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo
2018-2019

Presidente

Jorge Alberto Rodríguez García

Vicepresidente

Roberto López Espinosa

Primer Secretario (Secretaría General)

Eva María Perusquía Frías

Segundo Secretario (Actividades Científicas)

Rosalía García Peña

Tesorero

Carlos Reyes Zavala

Primer Vocal (Comunicación Social)

Julio César Dávila Valero

Segundo Vocal (Admisión y Filiales)

Javier Pedraza Chávez

Primer Secretario Suplente

Virginia Hipólita Sánchez Hernández

Protesorero

Ángel González Romero

Segundo Secretario Suplente

Edith Flores Hernández

Primer Vocal Suplente

Alfredo Torres Vilorio

Segundo Vocal Suplente

Karla Erika Rojas Vértiz Contreras

Editor

Manuel Ramiro H.

Coeditores

Asisclo de Jesús Villagómez

J. Enrique Cruz Aranda

Consejo Editorial

David Kersenobich

Alberto Lifshitz G.

Adolfo Martínez-Palomo

Victor Hugo Olmedo-Canchola

Guillermo J. Ruiz-Argüelles

José Sifuentes Osornio

Roberto Tapia Conyer

Olga Lidia Vera Lastra

Niels Wachter R.

Comité Editorial Internacional

Jaime Merino (España)

Daniel Sereni (Francia)

Alberto Malliani (Italia)

Cristopher Davidson (Inglaterra)

Enrique Caballero (Estados Unidos)

Estefan Lindgren (Suecia)

Jan Willem Felte (Países Bajos)

Moisés Aurón (EUA)

Marina Y. Duran Castillo (EUA)

COMISIONES ESPECIALES

Comisión de Educación Médica

César Alejandro Arce Salinas

Francisco Rafael Anaya Gómez

Comisión de Ética Médica y Bioética

María del Carmen Cedillo Pérez

María Antonieta Calderón Márquez

Comisión de Peritos y Servicio Social Profesional

Joaquín Zúñiga Madrazo

Eduardo Meneses Sierra

Comisión Editorial

Alberto Lifshitz

José Halabe Ch.

Ricardo Juárez Ocaña

Comisión de Honor y Justicia

Manuel Ramiro Hernández

Comisión de Relaciones Internacionales

Victor Huggo Córdova Pluma

Haiko Nellen Hummel

Comisión de Investigación

Guadalupe Castro Martínez

Alberto F Rubio Guerra

Comisión de Difusión de la Medicina Interna

Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra

4

Volumen 34
julio-agosto, 2018

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

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

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

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

RovartalNF[®]

Rosuvastatina



EL NIVEL IDEAL

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



1. Jones P.H., Davidson M.H., Stein A.E., et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Across Doses (STELLAR[®] Trial). The American Journal of Cardiology. 2013; 112: 152-160. 2. Colquhoun F., Colquhoun A., Jones P.H., et al. Impact of treatment with rosuvastatin and atorvastatin on cardiovascular outcomes: evidence from the ARCHON-2 randomized clinical trial. Clinical Economics and Outcomes Research. 2015; 7: 555-565. 3. Refaai A. Comparison of Low-Dose Rosuvastatin with Atorvastatin on Lipid-Lowering Efficacy and Safety in a High-Risk Pakistani Cohort: An Open-Label Randomized Trial. Journal of Lipids. 2014; 1: 5. 4. Barakat L., Jayoumi A., Bener A., et al. Comparison of Efficacy and Safety of Rosuvastatin, Atorvastatin and Pravastatin among Dyslipidemic Subjects. Pakistan Journal of Pharmacology. 2013; 1: 7. 5. Chaulacka Z. Rosuvastatin the most potent statin yet. Heartwire from Medscape. 2000; 1-2. 6. Yehou C., Chenggang J., Meili L., et al. Efficacy and safety comparison of different statins in elderly patients. Chin J Cardiol. 2014; 42(11): 910-915. 7. Ogami H., Masui F., Sudo Y., et al. Differences Between Rosuvastatin and Atorvastatin in Lipid-Lowering Action and Effect on Glucose Metabolism in Japanese Hypercholesterolemic Patients With Concurrent Diabetes. Circulation Journal. 2014; 78: 2012-2015. 8. Scott L.J., Carrai M.F., Figgie O. Rosuvastatina, una revisión de su uso en el tratamiento de las dislipidemias. Am J Cardiovasc Drugs. 2004; 4(2): 117-140. 9. Adams S., Sektou SS., Wright JM. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin. The Cochrane Collaboration. Published: 2014; 11: 1-203. 10. Saha M.S., Aggarwal N., Atkinson B.S., et al. Comparative effects of high-dose atorvastatin versus moderate-dose rosuvastatin on lipid parameters, oxidized LDL, and inflammatory markers in 17 atorvastatin resistant Indian hypercholesterolemics. 2013; 236: 438-443. 11. Fia X.M., Sanchez S.K., Skellern A.L., et al. Comparison of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction After Switching Patients on Other Statins to Rosuvastatin or Simvastatin in a Real-World Clinical Practice Setting. The American journal of managed care. 2007; 13(10): S270-S275. 12. Price México at Publicis Janus 13.



CONTENIDO

CONTENTS

EDITORIAL

- 513 **Reivindicación de la clínica**
Alberto Lifshitz

EDITORIAL

- 513 **Recognition of the clinic**
Alberto Lifshitz

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 517 **Diferencia de la presión arterial medida en el brazo vs antebrazo en pacientes con circunferencia de brazo mayor a 34 cm**
Hiram Javier Jaramillo-Ramírez, Edgar Mauricio Ramírez-Alfaro, Gerardo Chacón-Loyola, Juan Miguel Guerrero-Hernández, Raul Aguilera-Zárate
- 522 **Prevalencia y caracterización de las enfermedades autoinmunitarias en pacientes mayores de 13 años en un hospital de Colombia**
Jorge Mario Palmezano-Díaz, Claudia Lucía Figueroa-Pineda, Reynaldo Mauricio Rodríguez-Amaya, Lisette Katherine Plazas-Rey
- 536 **Mortalidad por enfermedad renal crónica y su relación con la diabetes en México**
JA Aldrete-Velasco, E Chiquete, JA Rodríguez-García, R Rincón-Pedrero, R Correa-Rotter, R Peña-García, E Perusquía-Frías, JC Dávila-Valero, C Reyes-Zavala, J Pedraza-Chávez
- 551 **Efecto de la administración de vitamina K en las complicaciones asociadas con enfermedad hepática crónica terminal**
Roberto Álvarez-Saucedo, Adrián Santoyo-Sánchez, Francisco Galván-Flores, Miguel Ángel Álvarez-Espinoza, Raymundo Durán-Guzmán, Mario Salcedo-Roldán, Christian Ramos-Peñañiel
- 557 **Asociación entre la severidad de la depresión y el apego al primer esquema de tratamiento antirretroviral**
Marco Antonio López-Hernández, Patricia Montoya-Escutia
- 561 **Diferencias en el grosor de la grasa epicárdica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, prediabetes y sujetos no diabéticos**
Karla C Arana-Pazos, Daniel R Benítez-Maldonado, Ivan Meneses-Acero, Jorge L Narváez-Rivera, Carolina Guerrero-García, Alberto F Rubio-Guerra

ORIGINAL ARTICLES

- 517 **Difference of blood pressure measured in the arm vs forearm in patients with arm circumference higher than 34 cm**
Hiram Javier Jaramillo-Ramírez, Edgar Mauricio Ramírez-Alfaro, Gerardo Chacón-Loyola, Juan Miguel Guerrero-Hernández, Raul Aguilera-Zárate
- 522 **Prevalence and characterization of autoimmune diseases in patients older than 13 years in a hospital of Colombia**
Jorge Mario Palmezano-Díaz, Claudia Lucía Figueroa-Pineda, Reynaldo Mauricio Rodríguez-Amaya, Lisette Katherine Plazas-Rey
- 536 **Chronic kidney disease mortality and its relation to diabetes in Mexico**
JA Aldrete-Velasco, E Chiquete, JA Rodríguez-García, R Rincón-Pedrero, R Correa-Rotter, R Peña-García, E Perusquía-Frías, JC Dávila-Valero, C Reyes-Zavala, J Pedraza-Chávez
- 551 **Effect of the administration of vitamin K on the complications associated with end stage liver disease**
Roberto Álvarez-Saucedo, Adrián Santoyo-Sánchez, Francisco Galván-Flores, Miguel Ángel Álvarez-Espinoza, Raymundo Durán-Guzmán, Mario Salcedo-Roldán, Christian Ramos-Peñañiel
- 557 **Association of depression severity with adherence to the first scheme of antiretroviral treatment**
Marco Antonio López-Hernández, Patricia Montoya-Escutia
- 561 **Differences in the epicardial fat thickness in patients with diabetes mellitus 2, prediabetes and nondiabetic subjects**
Karla C Arana-Pazos, Daniel R Benítez-Maldonado, Ivan Meneses-Acero, Jorge L Narváez-Rivera, Carolina Guerrero-García, Alberto F Rubio-Guerra

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 566 **Fármacos diuréticos: alteraciones metabólicas y cardiovasculares en el adulto mayor**
J Enrique Cruz-Aranda
- 574 **Probióticos ¿coadyuvantes en el tratamiento médico?**
Parménides Guadarrama-Ortíz, Juan Carlos Flores-Vázquez, Martha Carnalla-Cortés, José Alberto Choreño-Parra

REVIEW ARTICLES

- 566 **Diuretic drugs: metabolic and cardiovascular disorders in the elderly**
J Enrique Cruz-Aranda
- 574 **Probiotics: Adjuvant in the medical treatment?**
Parménides Guadarrama-Ortíz, Juan Carlos Flores-Vázquez, Martha Carnalla-Cortés, José Alberto Choreño-Parra



- 582 **Perspectivas del síndrome de supresión ética: tratamiento a la mexicana**
Daniel Rebolledo-García, Diana Laura Granados-Moreno, Perfecto Oscar González-Vargas
- 594 **Evolución de la definición del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda**
Raúl Carrillo-Esper, Martín de Jesús Sánchez-Zúñiga, Nikolett Medveczky-Ordóñez, Dulce María Carrillo-Córdova
- 601 **Agonistas de GLP-1 más inhibidores de SGLT2. ¿Efectos cardioprotectores aditivos?**
Gabriel Jaime Matta-Herrera, Luis Manuel Ballestas-Alarcón, Alex Ramírez-Rincón

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 614 **Cartílago de tiburón: una panacea oncológica más**
Guillermo Murillo-Domínguez
- 619 **La consulta médica por WhatsApp: un deterioro en la relación médico-paciente**
José Halabe-Cherem, Liz Hamui-Sutton
- 622 **El Consejo Mexicano de Medicina Interna, AC. Gestión 2015-2018. Rendición de cuentas y transparencia. Informe y análisis**
Roberto López-Espinosa, Alpha Escamilla-Ruiz, Carlos Lijszain-Sklar

CASOS CLÍNICOS

- 630 **Glomerulonefritis rápidamente progresiva asociada con vasculitis por ANCA**
Gonzalo Montalvo, Santiago Guzmán, Wallace Muñoz, Edgar Varela, Arali Melgarejo, José Antonio Niño-Cruz
- 638 **Púrpura de Henoch-Schönlein como manifestación inicial de mieloma múltiple**
Luis Francisco Pineda-Galindo, Leslie Moranchel-García, Magdalena Sánchez-Urbe, Pablo Ramírez-Mendoza, Olga Lidia Vera-Lastra
- 645 **Síndrome de seno cavernoso**
Hiram Javier Jaramillo-Ramírez, Flor María Yocupicio-Yocupicio, Alfredo Angulo-Preciado, Carlo René Espinoza-Rodríguez
- 649 **Dosis atípica de bevacizumab en un paciente con síndrome de Osler-Weber Rendu**
Luis Enrique Estrada-Martínez, William Enrique López-Rodríguez, Gabriela Noemí García-Ortega, Alberto Enrique Iturbide-Escamilla, Francisco Javier Chapuli-Azcatl
- 658 **Síndrome de Wellens, equivalente clínico de estenosis coronaria crítica**
Fernando Iván Vergara-Orduña, Lecky Macedo-Calvillo, Elizabeth Palacios-Pérez, Miriam Marcela Hernández-Sánchez, Norma Laura Fonseca-Tinoco

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 662 **Odio, amistad, noviazgo, amor, matrimonio**
J Enrique Cruz A
- 662 **La transparencia del tiempo**
Manuel Ramiro H

- 582 **Perspectives about withdrawal alcoholic syndrome: Mexican treatment**
Daniel Rebolledo-García, Diana Laura Granados-Moreno, Perfecto Oscar González-Vargas
- 594 **Evolution of the definition of the acute respiratory distress syndrome**
Raúl Carrillo-Esper, Martín de Jesús Sánchez-Zúñiga, Nikolett Medveczky-Ordóñez, Dulce María Carrillo-Córdova
- 601 **GLP-1 agonists plus SGLT2 inhibitors. Additive cardioprotective effects?**
Gabriel Jaime Matta-Herrera, Luis Manuel Ballestas-Alarcón, Alex Ramírez-Rincón

OPINION ARTICLES

- 614 **Shark cartilage: another oncological panacea**
Guillermo Murillo-Domínguez
- 619 **The medical consultation for WhatsApp: A deterioration in the doctor-patient relationship**
José Halabe-Cherem, Liz Hamui-Sutton
- 622 **The Mexican Council of Internal Medicine, AC. 2015-2018. Management accountability and transparency. Report and analysis**
Roberto López-Espinosa, Alpha Escamilla-Ruiz, Carlos Lijszain-Sklar

CLINICAL CASES

- 630 **Rapidly progressive glomerulonephritis associated with ANCA-vasculitis**
Gonzalo Montalvo, Santiago Guzmán, Wallace Muñoz, Edgar Varela, Arali Melgarejo, José Antonio Niño-Cruz
- 638 **Henoch-Schonlein purpura as initial manifestation of multiple myeloma**
Luis Francisco Pineda-Galindo, Leslie Moranchel-García, Magdalena Sánchez-Urbe, Pablo Ramírez-Mendoza, Olga Lidia Vera-Lastra
- 645 **Cavernous sinus syndrome**
Hiram Javier Jaramillo-Ramírez, Flor María Yocupicio-Yocupicio, Alfredo Angulo-Preciado, Carlo René Espinoza-Rodríguez
- 649 **Atypical dose of bevacizumab in a patient with Osler-Weber Rendu syndrome**
Luis Enrique Estrada-Martínez, William Enrique López-Rodríguez, Gabriela Noemí García-Ortega, Alberto Enrique Iturbide-Escamilla, Francisco Javier Chapuli-Azcatl
- 658 **Wellens' syndrome, clinical equivalent of critical coronary stenosis**
Fernando Iván Vergara-Orduña, Lecky Macedo-Calvillo, Elizabeth Palacios-Pérez, Miriam Marcela Hernández-Sánchez, Norma Laura Fonseca-Tinoco

THE INTERNIST'S CORNER

- 662 **Odio, amistad, noviazgo, amor, matrimonio**
J Enrique Cruz A
- 662 **La transparencia del tiempo**
Manuel Ramiro H

Potencia

ANTIHIPERTENSIVA¹



Presentaciones

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



Presentaciones

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



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

NP4: MX1705647551
No. Aviso SSA: 173300202C3556

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

EXFORGE
besato de amlodipino/valsartán

EXFORGE HCT
besato de amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida



DESCENSO QUE LLEVA AL CONTROL

Presentaciones

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



Presentaciones

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



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

NP4: MX1705648248
No. Aviso SSA: 173300202C3904





Reivindicación de la clínica

Recognition of the clinic.

Alberto Lifshitz

Además de la atención de los aspectos afectivos de los pacientes, la clínica tradicional sigue respondiendo a su concepción original que tiene que ver con el acercamiento, ganar la confianza, lograr una comunicación efectiva y sensible, identificar signos y síntomas, procesarlos lógicamente, estimar el pronóstico, tomar decisiones y vigilar la evolución. La aportación de la tecnología moderna ha ayudado a perfeccionar algunos de estos quehaceres, por ejemplo, la mayor precisión en la identificación de signos, la sistematización de algunas decisiones o la estimación probabilística de desenlaces. Pero la clínica tradicional sigue siendo la vía de entrada a la tecnología, pues ésta se supedita a aquélla. Ha habido algunos intentos de modificar esta secuencia y hasta de prescindir de la historia clínica, es decir, de la entrevista y la exploración física. Por ejemplo, algunos expertos en enfermedades del tórax consideraron en algún momento que lo primero que debía hacerse al atender a un paciente del aparato respiratorio es una radiografía y a partir de los hallazgos orientar la exploración clínica;¹ se ha diseñado un *check up* exclusivamente con métodos de imagen, previo al abordaje clínico de los pacientes (en algún lugar se le llamó tomografía *preventiva* de cuerpo entero). Lo cierto es que, incluso por razones económicas, parece un mejor abordaje aquél que parte de la historia clínica y complementa con estudios de laboratorio o imagen, según se determine en la valoración clínica.

La relación entre clínica y tecnología tiene que ver con las diferencias conceptuales entre lo complementario y lo suplementario. Aunque en el lenguaje cotidiano a veces se utilizan de manera equivocada; por

Secretario. Secretaría de Educación
Clínica, Facultad de Medicina, UNAM.

Correspondencia

Alberto Lifshitz
alifshitzg@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Lifshitz A. Reivindicación de la clínica. Med Int Méx. 2018 julio-agosto;34(4):513-515.

1. Citado en Fitzgerald FT: *Physical Diagnosis Versus Modern Technology. A review.* West J Med 1990;152:377-382.

ejemplo, se habla de suplementos alimenticios cuando son complementos, o en los aviones se anuncia oxígeno suplementario; complementario es lo que completa o perfecciona algo, mientras que suplementario es lo que lo suple. Lo que está ocurriendo con alguna frecuencia es que la tecnología no se utiliza como complementaria de la clínica, sino como su suplementaria y esto está contribuyendo a su sustitución y su atrofia.

La preocupación por este desvío ya se ha expresado por parte de los internistas mexicanos² en el órgano oficial del Colegio de Medicina Interna, pero no es exclusiva de México o de países en desarrollo. Basta acercarse a la *Society of Bed-side Medicine*³ para percibir las inquietudes que hay en muchos lugares.

Eludiendo el absurdo de confrontar a la clínica con la tecnología moderna, sí conviene asignarle a cada una su lugar. No se trata entonces de una disyuntiva entre una y otra, sino de visualizarlo como una más otra.

Probablemente no sea justo contrastar las aportaciones de la clínica tradicional con las de la tecnología moderna, además de que no es un asunto sencillo. Por un lado, la confiabilidad de las actividades clínicas es muy variable (un mismo procedimiento en diferentes manos da resultados distintos), la tecnología evoluciona rápidamente y es mejor reconocer que cada estrategia (clínica y tecnológica) tiene un diferente propósito. No obstante, existen muchas condi-

ciones en que la clínica tradicional podría ser más recomendable que la aplicación inicial de alguna herramienta tecnológica. En un estudio realizado en el contexto del contacto primario en 1992, el interrogatorio (o entrevista) permitió llegar al diagnóstico en 76% de los pacientes, la exploración física añadió 12% más y las pruebas complementarias 11% adicional.⁴ Es verdad que la tecnología diagnóstica se ha ido perfeccionando, pero en el contexto de una consulta médica general probablemente la proporción de casos diagnosticables con la sola historia no haya variado grandemente.⁵ La principal desventaja de los procedimientos tradicionales de la clínica es su limitada confiabilidad, como se ha visto en las variaciones interobservador e intraobservador.⁶ De la tecnología diagnóstica se ha dicho que supera a la clínica en precisión, exactitud, objetividad, rapidez y confiabilidad, aunque implica costos, riesgos, dificultades de acceso, dependencias y otros inconvenientes.⁷

La Dra. Faith Fitzgerald⁸ analizó críticamente el valor de la clínica ante la tecnología diagnóstica moderna y encontró que, por ejemplo, la eficacia para determinar el estado nutricional de los pacientes era alta (81%), al igual que la capacidad para estimar el grado de anemia. Hay muchas enfermedades que se diagnostican clínicamente, sin recurrir a auxiliares (enfermedad de Parkinson, herpes, celulitis, migraña, hipertensión arterial), aunque en algunos casos podrían requerir confirmación o mayor precisión; el seguimiento, por su parte, suele ser exclusivamente clínico.

2. Ramiro M: *Promoción y fortalecimiento de la clínica*. Med Int Mex 2018;34:171-172.

3. <https://bedsidemedicine.org>

4. Peterson MC, Holbrook JH, De Von Hales, Smith NL, Staker LV: *Contributions of the History, Physical Examination, and Laboratory Investigation in Making Medical Diagnosis*. West J Med 1992;156:163-165.

5. Kroenke K: *A Practical and Evidence-Based Approach to Common Symptoms. A Narrative Review*. Ann Intern Med 2014;161:579-586.

6. McGee S: *Reliability of physical findings*. En: McGee S: *Evidence-based physical diagnosis*. Philadelphia. Elsevier. 2018. P.13.

7. Lifshitz A: *Vigencia y obsolescencia de la clínica*. Rev Fac Med UNAM 2017;60:47-51.

8. Fitzgerald, *óp. cit.*



Ahora bien, la clínica tiene que modernizarse porque ha tenido muchas superfluidades. Hoy la tendencia es guiarse por hipótesis y no dirigirse a rastreos indiscriminados e inútiles,⁹ orientarse hacia las características del paciente, hacia sus necesidades y expectativas, y aprovechar debidamente los auxiliares con los que se cuenta, sin dispendios pero también sin cicaterías. La nueva clínica¹⁰ implica cambios conceptuales, reconocimiento de los cambios sociales, aprovechamiento inteligente de la tecnología, incorporar los avances científicos y armonizar con las nuevas formas de organización de la atención a la salud.

¿Cómo puede fortalecerse el papel de la clínica en la medicina actual? Desde luego con una actitud crítica ante la tecnología emergente, de ninguna manera bajo una perspectiva de nihilismo tecnológico. Incorporar intelligen-

temente la tecnología a la práctica clínica es un elemento primordial de su modernización. Pero la clínica tradicional sigue siendo la pauta sobre la que se inscriben los avances tecnológicos, y por sí misma es capaz de resolver la mayor parte de los problemas que enfrenta la atención médica contemporánea. La invitación es a ponderar justamente sus aportaciones, consolidar su perfeccionamiento, reconocer sus límites, pero también sus méritos, arraigarse en esta metodología específicamente médica, identificar sus ventajas y luchar por evitar su atrofia por desuso. Al fin y al cabo el paciente requiere el contacto humano con su médico y no sólo con las máquinas. En términos concretos la invitación es a ilustrar las virtudes de la clínica tradicional aun en la era tecnológica, a través de experiencias, investigaciones, referencias bibliográficas y propuestas.

9. Garibaldi BT, Olon APJ: *The hypothesis-Driven Physical Examination*. Med Clin N Am 2018;102:433-442.

10. Lifshitz A: *La transformación de la medicina clínica*. En Prensa. Palabras y Plumas Editores. 2018.

Italdermol[®] G

Triticum vulgare y Gentamicina

cicatrizante y regenerador

Líder en el mercado

En heridas infectadas que requieran reepitelización
- Rápida y completa formación de tejido de granulación ⁽¹⁾

Triple acción

Cicatrizante, Regeneradora, Antibiótica



Tubo con 10 g



Tubo con 30 g

Aplicar 2 veces al día.



Diferencia de la presión arterial medida en el brazo vs antebrazo en pacientes con circunferencia de brazo mayor a 34 cm

Difference of blood pressure measured in the arm vs forearm in patients with arm circumference higher than 34 cm.

Hiram Javier Jaramillo-Ramírez, Edgar Mauricio Ramírez-Alfaro, Gerardo Chacón-Loyola, Juan Miguel Guerrero-Hernández, Raul Aguilera-Zárate

Resumen

OBJETIVO: Determinar si existe diferencia entre la medición de la presión arterial en el brazo con brazaletes de tamaño adecuado para el paciente (circunferencia del brazo > 34 cm) vs medición de la presión arterial en el antebrazo con brazaletes estándar (circunferencia de brazo 22-33 cm) en pacientes con circunferencia de brazo > 34 cm.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio prospectivo, observacional y transversal realizado de enero a junio de 2017. Se incluyeron pacientes de consulta externa del Hospital General de Mexicali con circunferencia del brazo > 34 cm. Se midió la presión arterial en el antebrazo con brazaletes estándar, se realizó una segunda toma de la presión arterial en el brazo con brazaletes para pacientes con diámetro de brazo mayor a 33 cm.

RESULTADOS: Se incluyeron 320 pacientes, 67% eran mujeres, con media de edad de 41 años, la circunferencia promedio del brazo fue de 38 cm. En hombres, la media fue de 35 años, con circunferencia promedio del brazo de 38 cm. La media de la presión sistólica en el antebrazo fue de 128.6 ± 12.5 vs 125.5 ± 13.6 mmHg en el brazo, con diferencia de 3.54 con valor $p = 0.0007$. La media de la presión arterial diastólica en el antebrazo fue de 83.42 ± 8.95 vs 79.21 ± 8.88 mmHg en el brazo, con diferencia entre ambos de 4.21, $p \leq 0.0001$.

CONCLUSIONES: La obtención de la presión arterial en el antebrazo con un brazaletes estándar en pacientes con circunferencia del brazo mayor a 34 cm cuando no se cuente con un brazaletes apropiado proporcionará cifras similares a las obtenidas con un brazaletes adecuado, con lecturas mayores, pero con diferencias por debajo de 5 mmHg.

PALABRAS CLAVE: Presión arterial; presión arterial sistólica; presión arterial diastólica.

Abstract

OBJECTIVE: To determine if there is a difference between measuring blood pressure in the arm with an adequate size bracelet for patients (arm circumference > 34 cm) vs measuring blood pressure in the forearm with a standard bracelet (arm circumference < 22-33 cm) in patients with arm circumference > 34 cm.

MATERIAL AND METHOD: A prospective, observational, cross-sectional study was done from January to June 2017. Sample: patients from external consult of Hospital General de Mexicali with arm circumference > 34 cm. Blood pressure was measured in the forearm of the patient with a standard bracelet, blood pressure was measured again in the arm with an adequate bracelet (for patients with an arm circumference > 33 cm).

RESULTS: 320 patients were included for this study, 67% were women, with an average age of 41 years, average arm circumference was of 38 cm. In men, the average age was 35 years with an average arm circumference of 38 cm. Average of the systolic pressure in the forearm was 128.6 ± 12.5 vs 125.5 ± 13.6 mmHg in the arm, with a difference of 3.54 with a $p = 0.0007$. The average of the diastolic pressure in the forearm was 83.42 ± 8.95 vs 79.21 ± 8.88 mmHg in the arm with a difference of 4.21, $p \leq 0.0001$.

CONCLUSIONS: Measurement of blood pressure in the forearm with a standard bracelet in patients with an arm circumference > 34 cm when we don't have the adequate bracelet will give us similar values compared to the blood pressure in the arm with an adequate bracelet, with higher values but differences below 5 mmHg.

KEYWORDS: Blood pressure; Systolic pressure; Diastolic pressure.

Hospital General de Mexicali, Mexicali, Baja California, México.

Recibido: octubre 2017

Aceptado: diciembre 2017

Correspondencia

Hiram Javier Jaramillo Ramírez
hiramjaramillo@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Jaramillo-Ramírez HJ, Ramírez-Alfaro EM, Chacón-Loyola G, Guerrero-Hernández JM, Aguilera-Zárate R. Diferencia de la presión arterial medida en el brazo vs antebrazo en pacientes con circunferencia de brazo mayor a 34 cm. Med Int Méx. 2018 julio-agosto;34(4):517-521.

DOI: <https://10.24245/mim.v34i4.1688>

ANTECEDENTES

Los antecedentes de la medición de la presión arterial se remontan al año 1855, cuando K Von Vierordt fue el primero en aplicar un esfigmomanómetro, registrando el pulso y la presión arterial y desarrollando su hipótesis de que la presión sanguínea podría medirse de forma incruenta, siempre y cuando se ejerciese una contrapresión suficiente para hacer desaparecer la onda del pulso. Por esta época, además, Renato Teófilo Jacinto Laennec (1781-1820), médico del Hospital Necker de París, inventó en 1816 un aparato al que denominó estetoscopio, compuesto por un tubo de madera que, aplicado al tórax, permitía auscultar a sus pacientes.

El binomio estetoscopio-esfigmógrafo comenzó a ser ampliamente utilizado por los médicos de la época y a partir de estos momentos aparecieron una serie de inventos y modificaciones que conducirían a la técnica actual de la toma de presión arterial.¹

Los primeros esfigmomanómetros aparecieron a finales del siglo XIX. El médico Samuel Von Basch, originario de Praga y durante algunos años radicado en México, construyó tres modelos sucesivos de esfigmomanómetro. Con base en estos modelos, Scipione Riva-Rocci (1873-1937) desarrolló un artefacto con un brazalete elástico que se inflaba de aire gracias a una pera de goma y unido a un manómetro le permitía leer los valores de presión correspondientes a la pérdida y recuperación del latido arterial.²

Gracias a las investigaciones del médico ruso Nikolái Sergeievich Korotkoff, se agregó el método auscultatorio a la esfigmomanometría. Korotkoff describió los sonidos que se escuchan durante la auscultación de la presión arterial producidos por la distensión súbita de las arterias cuyas paredes, en virtud del brazalete neumático colocado a su alrededor, han estado previamente

relajadas, estableciendo que los ruidos de Korotkoff son vibraciones de baja frecuencia que se originan en la sangre y en las paredes de los vasos.³

Realizar la medición de la presión arterial con técnica indirecta es de los procedimientos médicos no invasivos que más llevamos a cabo el personal de salud, dentro de cualquier área médica, desde unidades de salud, hasta hospitales de segundo y tercer niveles, con finalidades diagnósticas, además de monitoreo y control del paciente hipertenso y no hipertenso. Por tanto, es importante conocer la técnica adecuada, así como los recursos necesarios para la medición correcta.

Existen estudios previos que han demostrado que con el uso de un brazalete de tamaño inapropiado en pacientes con circunferencia del brazo mayor a 33 cm, que son las dimensiones máximas del brazalete de tamaño convencional, las cifras de presión arterial registradas serán mayores a las obtenidas con el brazalete adecuado;⁴ el uso de un brazalete más grande que el requerido subestima las cifras de presión arterial.⁵ Existe un estudio en el que los autores concluyeron que la medición de la presión arterial en el antebrazo es similar a la obtenida en el brazo; sin embargo, este estudio se realizó en 151 pacientes en el medio prehospitalario de urgencias en Nueva York.⁶⁻¹⁰

Debido a que en el Hospital General de Mexicali no se ha realizado algún estudio que determine si existe diferencia en el resultado de la medición indirecta de presión arterial en el antebrazo con brazalete estándar vs en brazo mayor a 34 cm con brazalete grande. El objetivo de este trabajo es determinar si existe diferencia significativa entre la presión arterial en el antebrazo con brazalete estándar y en el brazo con circunferencia mayor a 34 cm, con brazalete grande, en el área de consulta externa del Hospital General de Mexicali.



MATERIAL Y MÉTODO

Estudio cuantitativo, prospectivo, observacional y transversal, en el que de enero a junio de 2017 se incluyeron pacientes que acudieron a la consulta externa del Hospital General de Mexicali que tenían circunferencia del brazo en el punto medio entre el acromion y el olecranon mayor de 34 cm. El tamaño de la muestra calculado fue de 311 pacientes para un poder de 98%.

El cálculo de la presión arterial se realizó mediante la técnica de presión arterial indirecta con un esfigmomanómetro de columna de mercurio marca Beijing Hergom, modelo CM-3013, previamente calibrado por el Departamento de Biomédica del Hospital General de Mexicali. Los resultados obtenidos se documentaron en una encuesta mixta explicada y autorizada por consentimiento informado previo a la medición, en la que se obtuvieron datos básicos como edad, género, padecimientos existentes crónico-degenerativos y ambos registros de presión arterial en el brazo y en el antebrazo.

Método de obtención de la presión arterial

Se dispuso de un par de médicos capacitados en la correcta medición de la presión arterial, que captaron a pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión para el estudio, la toma de presión arterial se realizó en el antebrazo con el brazaletes estándar (15 x 31 cm) y posteriormente con un margen de tiempo de 5 min, se obtuvo una nueva medición de la presión arterial en el brazo, con un brazaletes grande (13 x 38 cm-20 x 42 cm); ambas tomas se registraron en la encuesta descrita.

Técnica correcta de la toma de la presión arterial

El paciente debía permanecer en reposo al menos 5 minutos previos a la toma de presión arterial, no debía haber comido al menos 30

minutos previos a la toma de presión, tampoco haber fumado, realizado actividad física extenuante o haber consumido café, té o bebidas con cafeína.

Se midió la circunferencia del brazo, para ello se indicó al paciente que flexionara el brazo derecho y colocara su mano sobre la cintura. Con una cinta métrica, se midió la distancia entre el acromion y el olecranon, justo en el punto medio se tomó la medida de la circunferencia del brazo.

Se seleccionó el brazo derecho para la toma de presión arterial a menos que existiera alguna condición que no lo permitiera. Si el pulso radial era perceptible, se procedía a la primera medición, independientemente de la detección del pulso braquial. Si el pulso radial no se percibía en el brazo derecho, se debía usar el brazo izquierdo. Si el pulso radial no se percibía en ninguno de los brazos, se daba por terminada la medición de la presión arterial.

El paciente debía estar sentado con un respaldo, con ambas piernas apoyadas en el suelo, sin mover las piernas, con las rodillas y la cadera flexionadas a 90 grados, con el brazo utilizado para la toma de presión arterial con la palma hacia arriba, el brazo a la altura del corazón. El borde inferior del brazaletes se colocaba 2-3 cm por encima de la fosa cubital. El borde superior del brazaletes no debía hacer contacto con la ropa. Se insufló a 30 mmHg por arriba de la desaparición del pulso radial. Después, se colocó el diafragma del estetoscopio sobre la arteria braquial, sin que el brazaletes cubriera el estetoscopio, el brazaletes se desinfló a un ritmo de 2 mmHg por segundo. La aparición del primer ruido de Korotkoff se registró como la presión arterial sistólica y la desaparición de los ruidos de Korotkoff se registró como presión diastólica. Con un tiempo estimado de 5 minutos después de registrada la presión arterial, se realizó la nueva medición de la presión con técnica similar a

la descrita con un brazalete de tamaño estándar colocado en el antebrazo, 3 cm por arriba del pulso radial, con el antebrazo extendido sobre una superficie firme, a la altura del corazón, se insufló hasta 30 o 40 mmHg por arriba de la desaparición del pulso radial y se colocó el diafragma del estetoscopio, posteriormente se descendió a 2 mmHg/seg. Los valores se expresan en números pares.

Los criterios de inclusión fueron: cualquier género, pacientes que se encontraban en la sala de espera en el área de consultorios del Hospital General de Mexicali, pacientes con circunferencia del brazo mayor a 34 cm, mayores de 18 años, firma de consentimiento informado, pacientes que no hubieran fumado, consumido café o alimentos 30 minutos antes del registro.

Análisis estadístico

Las diferencias de presión arterial del brazo y del antebrazo se definieron como la diferencia entre las medidas en ambas presiones sistólicas y diastólicas. Se reportaron variables continuas como medias y se compararon usando la prueba t de Student. La prueba χ^2 se usó para comparar variables categóricas que eran reportadas como porcentaje de frecuencia, ocurrencia. La correlación entre presiones arteriales en el brazo y el antebrazo en pacientes individuales se determinó usando la prueba de Pearson. La correlación en las variables continuas (como edad, presión arterial sistólica y diastólica, circunferencia del brazo) y la presión arterial del antebrazo y el brazo también se calcularon. El valor $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo para todas las pruebas.

RESULTADOS

Se incluyeron 320 pacientes procedentes de la consulta externa del Hospital General de Mexicali, en todos la circunferencia del brazo fue

mayor a 34 cm, 67% eran mujeres. La media de edad en mujeres fue de 41 años (límites: 19-87), en hombres fue de 35 años (límites: 18-75), con circunferencia promedio del brazo en mujeres de 38 cm (34-40) y 38 cm (34-41) en hombres, el peso promedio de las mujeres fue de 93 kg (63-159) y en hombres fue de 102 (81-164), el IMC en las mujeres fue de 36.10 (24-65), en hombres de 35.49 (25-59). El 16% de las mujeres padecía diabetes mellitus tipo 2 vs 17.5% de los hombres. El 35.9 y 35% de las mujeres y hombres, respectivamente, padecían hipertensión arterial (**Cuadro 1**).

La edad promedio de todos los pacientes fue de 40 ± 13 años. La media de la presión arterial sistólica en el antebrazo fue de 128.6 ± 12.5 vs 125.1 ± 13.6 mmHg en el brazo, con diferencia de 3.54 (IC95%: 1.51-5.57) con valor $p = 0.0007$. **Cuadro 2**

La media de la presión arterial diastólica en el antebrazo fue de 83.42 ± 8.95 vs 79.21 ± 8.88 mmHg en el brazo, con diferencia entre ambos de 4.21 (IC95%: 3.6-4.8), con valor $p < 0.0001$. **Cuadro 2**

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, la obtención de la presión arterial en el antebrazo con brazalete estándar arrojó cifras mayores a las obtenidas con brazalete adecuado para la circunferencia del brazo.

Cuadro 1. Promedio de las variables obtenidas (n = 320)

Variable	Femenino	Masculino
Género	67%	33%
Edad (años)	41 (19-87)	35 (18-75)
Circunferencia del brazo (cm)	38 (34-40)	38 (34-41)
Peso (kg)	93 (63-159)	102 (81-164)
Índice de masa corporal (IMC)	36.1 (24-65)	35.4 (25-59)
Diabetes mellitus tipo 2	16%	17.5%

**Cuadro 2.** Diferencias en la presión arterial en el brazo vs antebrazo

Presión arterial	Brazo	Antebrazo	Diferencia de presión arterial	Valor p
Sistólica (mmHg)	125.1 ± 13.6	128.6 ± 13.6	3.54 (IC95% = 1.51-5.57)	0.0007
Diastólica (mmHg)	79.21 ± 8.88	83.42 ± 8.95	4.21 (IC95% = 3.6-4.8)	0.0001

Esta diferencia se observó en la presión arterial sistólica y en la diastólica. Estas diferencias fueron, en promedio, de 3.54 mmHg en la presión arterial sistólica, con diferencia máxima de 5.57 mmHg y en la diastólica de 4.21 mmHg en promedio, con diferencia máxima de 4.8 mmHg en el antebrazo en comparación con el brazo.

Esto permite concluir que la obtención de la presión arterial en el antebrazo con un brazalete estándar en los pacientes con circunferencia del brazo mayor a 34 cm, cuando no se cuente con un brazalete apropiado nos otorgará cifras muy similares a las obtenidas con un brazalete adecuado, con lecturas mayores pero con diferencias por debajo de 5 mmHg.

Nuestros resultados concuerdan con nuestro objetivo general, que establecía que las cifras obtenidas de presión arterial en el antebrazo con brazalete estándar vs el brazo con brazalete adecuado son similares en pacientes con circunferencia del brazo mayor a 34 cm.

Este estudio se realizó en pacientes con cifras de normotensión y si bien los resultados pueden ser traspolados a pacientes hipertensos, consideramos que se necesita la realización de un trabajo similar en pacientes con cifras de presión arterial mayores a 140/90 mmHg para demostrar que las diferencias entre las cifras del antebrazo y el brazo son similares a las de este estudio. Este estudio se realizó sin considerar la hipertensión diagnosticada en los pacientes, tomando como base la medición de las cifras de presión arterial.

REFERENCIAS


1. Lyons A. *Medicine, an illustrated history*. Abrams Publishers. New York, 1978;477-593.
2. Pasquier Marcano R. *Medicina Interna. La tensión o presión arterial*. <http://www.medicinapreventiva.com.ve/auxilio/signos/tension.htm>
3. WHO-ISH. 1999 [Nineteen ninety-nine] *World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines: practice guidelines for primary care physicians / Guidelines Subcommittee*. *J Hypertens* 1999;17:151-183.
4. Bovet P, Hungerbuhler P, Quilindo J, Grettve ML, Waeber B, Burnand B. Systematic difference between blood pressure readings caused by cuff type. *Hypertension* 1994 Dec;24(6):786-92.
5. Fonseca R, Garcia de Alba G, Parra C, et al. Effect of standard cuff on blood pressure readings in patients with obese arms. How frequent are arms of a 'large circumference'? *Blood Press Monit* 2003 Jun;8(3):101-6.
6. Singer A, Kahn S, Henry C, Hollander J. Comparison of forearm and upper arm blood pressures. *Prehospital Emergency Care* 1999 Apr-Jun;3(2):123-6.
7. Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-2009. Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica. Apéndice Normativo B.
8. Landgraf J, Wishner S, Kloner R. Comparison of automated oscillometric versus auscultatory blood pressure measurement. *Am J Cardiol* 2010 Aug 1;106(3):386-8.
9. Franklin S, Gustin W, Wong N, Larson G, Weber G, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997 Jul 1;96(1):308-15.
10. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation* 2005 Feb 8;111(5):697-716.



Lunarium®

Único Bromuro de Pinaverio
micronizado + Dimeticona.

La mejor combinación al mejor precio.

 **Fase de mantenimiento:**
1 cápsula
2 veces al día.¹

 **Fase Aguda:**
1 cápsula
3 veces al día.¹



Cápsulas de
gelatina blanda

Italmex
P H A R M A



Prevalencia y caracterización de las enfermedades autoinmunitarias en pacientes mayores de 13 años en un hospital de Colombia

Prevalence and characterization of autoimmune diseases in patients older than 13 years in a hospital of Colombia.

Jorge Mario Palmezano-Díaz,¹ Claudia Lucía Figueroa-Pineda,² Reynaldo Mauricio Rodríguez-Amaya,³ Lisette Katherine Plazas-Rey⁴

Resumen

ANTECEDENTES: Las enfermedades autoinmunitarias afectan alrededor de 3 a 5% de los seres humanos, especialmente a las mujeres. Por su poca prevalencia se desconocen los datos clínicos locales del comportamiento de esta enfermedad.

OBJETIVO: Encontrar la prevalencia de las enfermedades autoinmunitarias en el Hospital Universitario de Santander, Santander, Colombia, así como realizar la caracterización clínica y sociodemográfica de las enfermedades.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio observacional, descriptivo de corte transversal, retrospectivo de la prevalencia de enfermedades autoinmunitarias en el Hospital Universitario de Santander entre 2012 y 2016 en pacientes mayores de 13 años que ingresaron a la institución.

RESULTADOS: Se encontraron 1463 enfermedades autoinmunitarias con prevalencia de 378 casos por cada 100,000 pacientes mayores de 13 años, atendidos en el Hospital Universitario de Santander y la población con enfermedad autoinmunitaria fue de 0.4%. Las enfermedades más prevalentes fueron la artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Graves, púrpura trombocitopénica inmunitaria y lupus eritematoso sistémico y los órganos más afectados fueron la piel, la glándula tiroides, el sistema hematológico, el páncreas y el sistema nervioso.

CONCLUSIONES: Los datos encontrados sugieren que la prevalencia en nuestro medio es similar a la de otras poblaciones; sin embargo, estas prevalencias son multifactoriales y pueden variar entre las diferentes poblaciones.

PALABRAS CLAVE: Enfermedades autoinmunitarias; artritis reumatoide; psoriasis; enfermedad de Graves; púrpura trombocitopénica inmunitaria; lupus eritematoso sistémico.

Abstract

BACKGROUND: Autoimmune diseases affect around 3-5% of human beings, especially women. Due to its low prevalence, local clinical data on the behavior of this disease are unknown.

OBJECTIVE: To find the prevalence of autoimmune diseases in the University Hospital of Santander, as well as to carry out the clinical and sociodemographic characterization of the diseases.

MATERIAL AND METHOD: An observational, descriptive and retrospective cross-sectional study on the prevalence of autoimmune diseases was done at the University Hospital of Santander between 2012 and 2016 in patients over 13 years of age who entered to the institution.

RESULTS: A total of 1463 autoimmune diseases were found, with a prevalence of 378 cases per 100,000 patients over 13 years of age treated at the University Hospital of Santander and the population with autoimmune disease was 0.4%. The most prevalent diseases were rheumatoid arthritis, psoriasis, Graves' disease, immune thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus and the most affected organs were the skin, thyroid gland, hematology system, pancreas and nervous system.

CONCLUSIONS: The data suggest that the prevalence in our environment is similar to that of studies in other populations; however, these prevalences are multifactorial and may vary among different populations.

KEYWORDS: Autoimmune diseases; Rheumatoid arthritis; Psoriasis; Graves' disease; Immune thrombocytopenic purpura; Systemic lupus erythematosus.

¹ Residente de Medicina Interna.

² Internista. Magister en Epidemiología.

³ Médico general. Magister en Epidemiología.

⁴ Estudiante de Medicina. Universidad de Santander, Santander, Colombia.

Recibido: diciembre 2017

Aceptado: enero 2018

Correspondencia

Jorge Mario Palmezano Díaz
palmezano96@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Palmezano-Díaz JM, Figueroa-Pineda CL, Rodríguez-Amaya RM, Plazas-Rey LK. Prevalencia y caracterización de las enfermedades autoinmunitarias en pacientes mayores de 13 años en un hospital de Colombia. Med Int Méx. 2018 julio-agosto;34(4):522-535. DOI: <https://10.24245/mim.v34i4.1871>



ANTECEDENTES

El sistema inmunitario se encarga de defender al organismo del ataque de agresores externos e internos. Las células que lo integran aprenden, durante su desarrollo y maduración, a reconocer y respetar los antígenos propios y a reconocer y atacar lo extraño. No obstante, en ocasiones se vuelve contra el propio y al atacarlo genera procesos inflamatorios perjudiciales.¹ Se cree que el ataque a lo propio ocurre por error o por defecto del sistema. Es posible que estas reacciones no se deban a un error, sino a la incapacidad de vencer o eliminar algún patógeno que no se ha logrado identificar; lucha en la que se desarrolla el proceso inflamatorio.²

Desde el punto de vista clínico las enfermedades autoinmunitarias se clasifican en sistémicas, como la artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico, y órgano-específicas, como la diabetes autoinmunitaria, esclerosis múltiple e hipertiroidismo. Debido a la poca población de pacientes con enfermedades autoinmunitarias, existen pocas publicaciones al respecto. Por tanto, en nuestro medio se desconocen los datos clínicos de su prevalencia. La intención es determinar la prevalencia de las enfermedades autoinmunitarias en el Hospital Universitario de Santander, con el fin de hacer una caracterización de los pacientes, métodos diagnósticos, tratamiento y seguimiento. Asimismo, los pacientes también se beneficiarían, al igual que la comunidad médica, porque se generaría información actualizada de su prevalencia en nuestro medio para encontrar alternativas que mantengan la búsqueda activa en el diagnóstico y tratamiento oportunos.^{3,4}

La autoinmunidad es una respuesta inmunitaria dirigida contra un antígeno en el cuerpo del huésped. La definición no distingue si la respuesta es inducida por un antígeno extraño o autóctona. Por lo general, implica la respuesta de células T y las células B. Sólo se requiere que la respuesta inmunitaria adaptativa se dirija a

un autoantígeno. La enfermedad autoinmunitaria es una condición patológica causada por la respuesta autoinmunitaria adaptativa. Sin embargo, estas definiciones pueden ser poco claras porque con frecuencia es difícil asignar causalidad cuando se trata de una enfermedad de seres vivos.^{1,2}

Criterios de enfermedad autoinmunitaria

La demostración de autoanticuerpos es, hasta ahora, el primer paso en el diagnóstico de estas enfermedades, aunque los anticuerpos pueden no ser los patógenos reales del trastorno. Los autoanticuerpos que se producen son comunes en todas las personas inmunológicamente competentes y pueden aumentar de forma no específica durante el curso de la infección, enfermedad o lesión. Por tanto, la mera presencia de autoanticuerpos no establece necesariamente una relación de causa-efecto, porque los autoanticuerpos pueden ser el resultado, no la causa, del proceso de la enfermedad. Sin embargo, la existencia de respuestas de autoanticuerpos tiene gran valor en el diagnóstico y pronóstico de muchas enfermedades humanas. Los autoanticuerpos pueden estar presentes muchos años antes del diagnóstico de enfermedades como el lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome antifosfolipídico y diabetes mellitus tipo 1. Combinado con la información genética o antecedente familiar, la existencia de autoanticuerpos puede ser altamente predictiva de la aparición posterior de un trastorno autoinmunitario.^{3,4}

Epidemiología

Las enfermedades autoinmunitarias afectan alrededor de 3 a 5% de los seres humanos, especialmente a las mujeres. Tienen incidencia de 90 por cada 100,000 habitantes y prevalencia de 3225 por cada 100,000 habitantes y en 80% de los casos afectan a las mujeres en edad reproductiva. Como son enfermedades crónicas e incurables tiene alto efecto social. Se desconoce

la causa directa de los procesos autoinmunitarios, pero hay claros indicios de la participación de factores genéticos y ambientales que interactúan a lo largo de la vida de un individuo para generar una enfermedad autoinmunitaria.

Clasificación de las enfermedades autoinmunitarias

Las enfermedades autoinmunitarias se clasifican según la afectación que producen en el organismo dependiendo si produce manifestaciones sistémicas, órgano-específicas o ambas. Las enfermedades autoinmunitarias sistémicas se subclasifican en enfermedades del tejido conectivo y del tejido mixto conectivo, y las enfermedades autoinmunitarias órgano-específicas se subclasifican de acuerdo con el órgano afectado, por ejemplo: tiroides, músculo, corazón, hígado, piel, páncreas, entre otros (Figura 1).

Enfermedades autoinmunitarias sistémicas

Este tipo de enfermedades pueden clasificarse en dos grandes grupos considerando el tipo de daño y afectación en enfermedades del tejido conectivo y enfermedades del tejido mixto conectivo (Figura 2).

Enfermedad del tejido conectivo: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis sistémica, espondilitis anquilosante, artritis reactiva, polimiositis/dermatomiositis, síndrome de Sjögren.

Enfermedad del tejido mixto conectivo: síndrome de Behçet, síndromes vasculíticos, poliarteritis nodosa, arteritis temporal, arteritis de Takayasu, enfermedad de Kawasaki, granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, sarcoidosis.

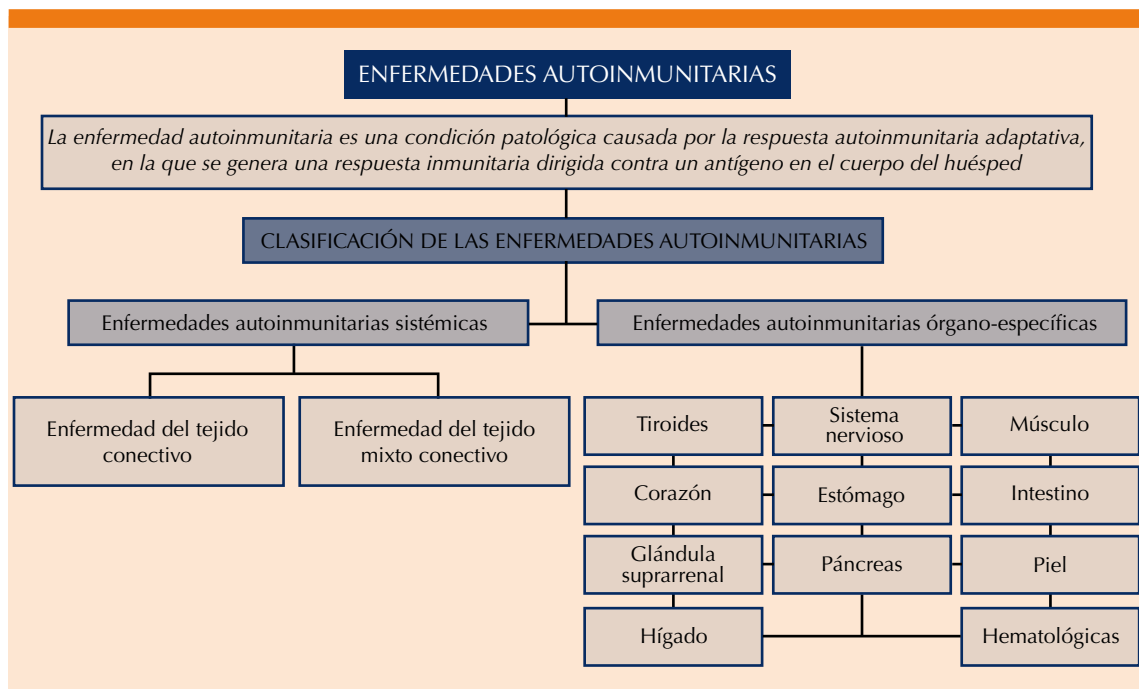
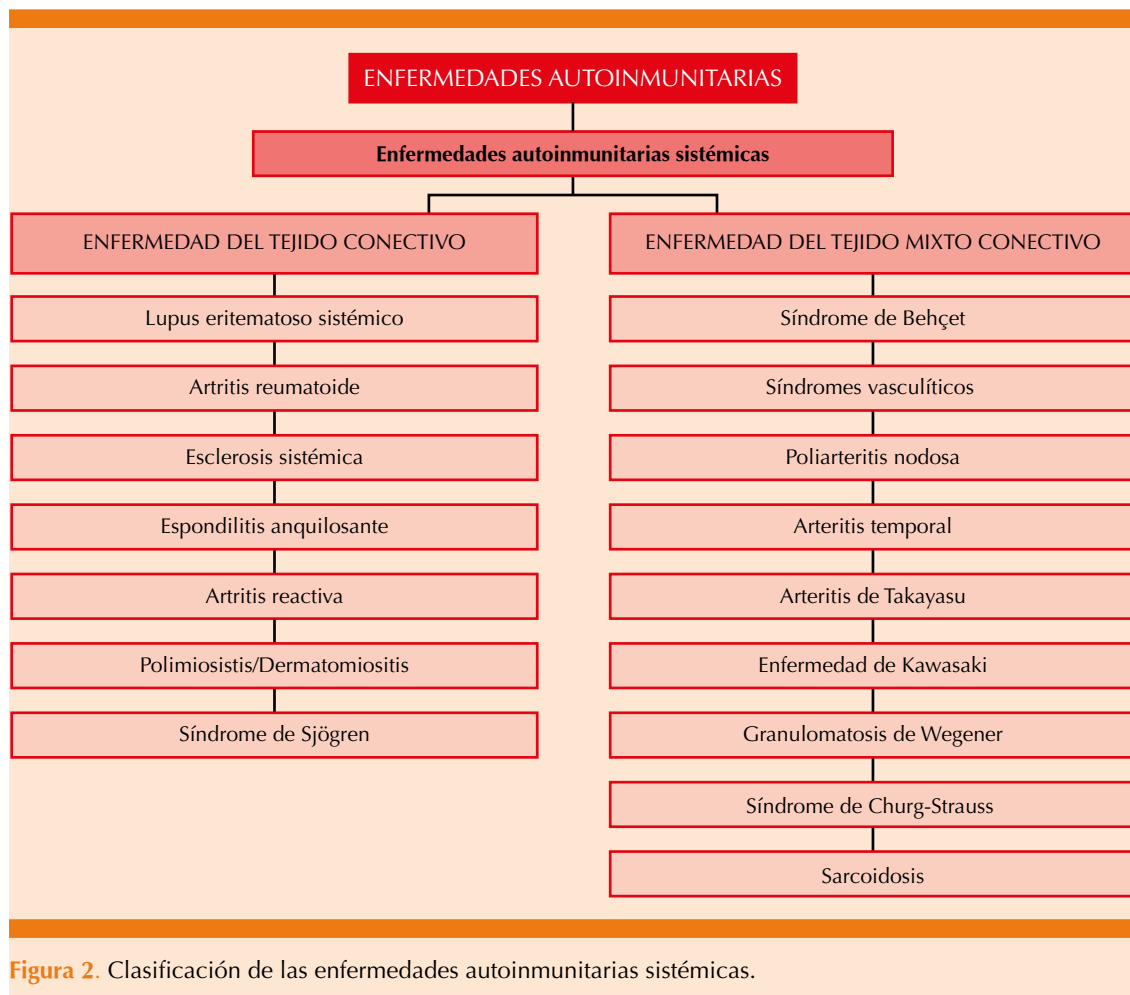


Figura 1. Clasificación de las enfermedades autoinmunitarias.



Enfermedades autoinmunitarias órgano-específicas

Se clasifican según el sistema u órgano afectado, estas enfermedades se subclasifican en diferentes grupos (**Figura 3**).

Tiroides: tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves.

Sistema nervioso: esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré.

Músculo: miastenia gravis.

Corazón: fiebre reumática.

Estómago: anemia perniciosa.

Intestino: enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad celiaca.

Glándula suprarrenal: enfermedad de Addison.

Páncreas: diabetes tipo 1 autoinmunitaria.

Piel: pénfigo, psoriasis, vitíligo.

Hígado: hepatitis autoinmunitaria.

Hematológicas: anemias hemolíticas, púrpura trombocitopénica autoinmunitaria.

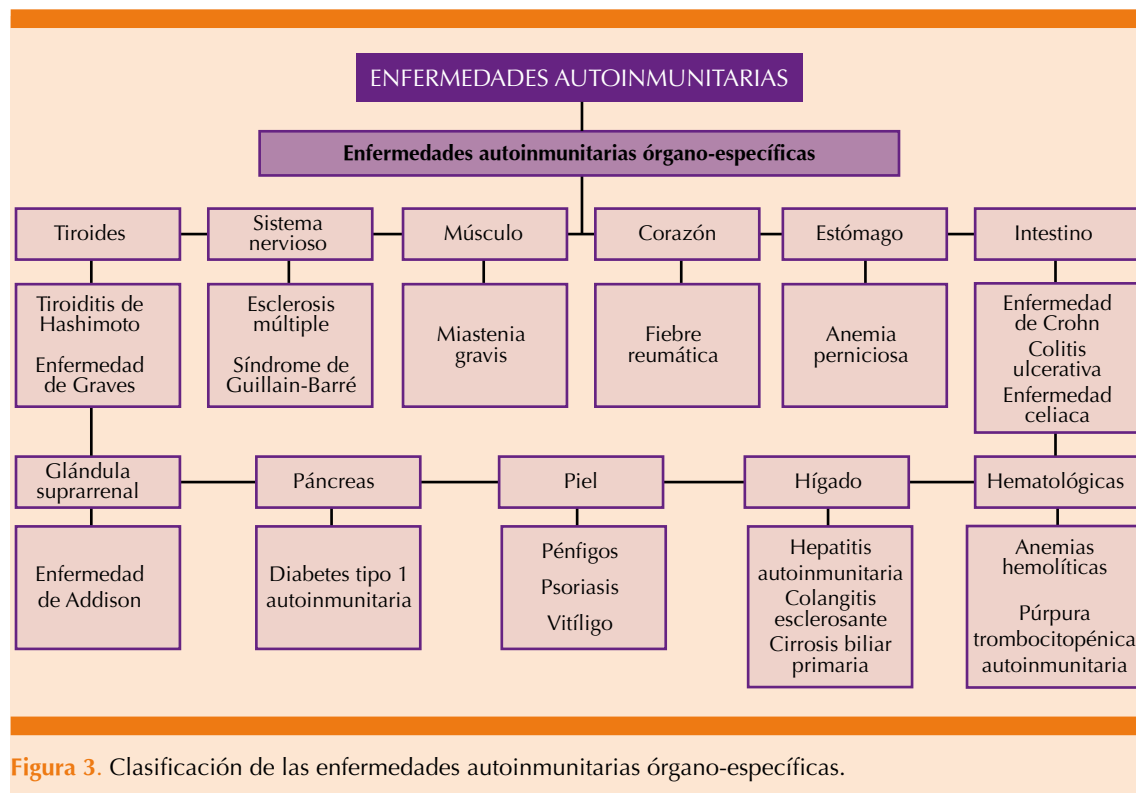


Figura 3. Clasificación de las enfermedades autoinmunitarias órgano-específicas.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo de corte transversal, retrospectivo, de la prevalencia de enfermedades autoinmunitarias efectuado en el Hospital Universitario de Santander. La población objetivo fueron pacientes atendidos en el Hospital Universitario de Santander de Bucaramanga, Santander, Colombia. La población blanco fueron pacientes mayores de 13 años que ingresaron al hospital en un periodo de cuatro años, desde 2012 hasta 2016, que hubieran sido diagnosticados con enfermedades autoinmunitarias según los códigos CIE-10. El tipo de muestreo fue no probabilístico. Se eligieron todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión; teniendo todo el universo (N) de las enfermedades autoinmunitarias del hospital, se buscaron todos los casos de cada enfermedad (n, para cada una), y se excluyeron por déficit de datos o criterios de exclusión. Por tal motivo

el tamaño de muestra dependió de la búsqueda exhaustiva de todos los casos posibles con las enfermedades. No se calculó muestra debido a que se buscó el universo, se obtuvo la prevalencia real reciente de cada tipo de enfermedad. Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 13 años, pacientes que ingresaron al Hospital Universitario de Santander, pacientes que cumplieran dos de los siguientes criterios para diagnóstico de enfermedad autoinmunitaria: clínico, inmunológico, histológico y tratamiento por especialista. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con diagnóstico de enfermedad autoinmunitaria que tuvieran sólo un criterio diagnóstico de los cuatro. Se solicitó luego del aval del comité de posgrado del Departamento de Medicina Interna, Comité de Ética de la UIS y la Oficina de Investigaciones del Hospital Universitario de Santander (HUS), en nombre propio del autor y dos auxiliares de investigación del proyecto, a la oficina de estadística la selección



de los pacientes, en la base de datos del sistema dinámica gerencial activo en el HUS a partir del 1 de mayo de 2012, por medio de los códigos CIE-10 seleccionados (ingreso, egreso, durante la hospitalización, consulta externa). Se realizó una búsqueda exhaustiva de todos los casos que cumplieran con los criterios de inclusión, se revisó y analizó historia por historia y se seleccionaron los pacientes con diagnóstico por el especialista y que clínicamente cumplieran con al menos dos de los siguientes criterios: clínicos, paraclínicos, histopatológico y terapéutico. Luego de la búsqueda exhaustiva, se extrajeron los datos de las historias, a través de los equipos portátiles del equipo investigador. La fuente de estudio fueron los pacientes que se atienden en algunos de los servicios del Hospital Universitario de Santander (urgencias, consulta externa, hospitalización, quirófanos). La información se manejó en Windows 8, se utilizó como instrumento Microsoft Excel 2010 para la recolección de datos y generación de la base de datos, las variables se analizaron posteriormente en Stata versión 12.0, se analizaron las medidas de frecuencia y dispersión (variables continuas [media] y variables categóricas [porcentajes], rango intercuartílico).

RESULTADOS

Las enfermedades autoinmunitarias en el Hospital Universitario de Santander mantuvieron un comportamiento similar al de la población mundial en general, con baja prevalencia. Se obtuvieron 43,673 registros de códigos CIE-10 de las enfermedades autoinmunitarias seleccionadas, posterior a la agrupación por enfermedades se obtuvieron 6206 pacientes a quienes se les aplicaron criterios de inclusión y exclusión por medio de un formato de recolección de información específico para cada enfermedad con un resultado final de 1463 pacientes con enfermedades autoinmunitarias en el periodo de 2012 a 2016 de un universo de 386,404 pa-

cientes; con prevalencia de 378 casos por cada 100,000 pacientes mayores de 13 años atendidos en el Hospital Universitario de Santander y la población con enfermedad autoinmunitaria fue de 0.4% (**Figura 4**).

La edad promedio de los pacientes atendidos fue de 46.6 años (mínimo: 13 años, máximo: 90 años), con mayor prevalencia en las mujeres 1043 (71%). **Cuadro 1**

Por último, de 37 enfermedades seleccionadas se encontraron 31 enfermedades autoinmunitarias, un número de enfermedades mayor en el mismo estudio en comparación con otros estudios encontrados en las diferentes bases de datos. No se encontraron enfermedades como enfermedad celiaca, síndrome de Behçet, poliarteritis nodosa, arteritis temporal, enfermedad de Kawasaki y síndrome de Churg-Strauss. Las enfermedades autoinmunitarias se clasificaron en enfermedades sistémicas y órgano-específicas, con un total de 637 (43%) y 826 (57%), respectivamente (**Cuadro 2**). Las enfermedades autoinmunitarias sistémicas se subclasificaron en enfermedades del tejido conectivo con una muestra de 616 pacientes (97%) y enfermedades del tejido mixto conectivo con una muestra de 21 pacientes (3%).

Cuadro 3

Las enfermedades autoinmunitarias órgano-específicas se subclasificaron en enfermedades de la piel (n = 247, 30%), glándula tiroides (n = 199, 24%), hematológicas (n = 170, 21%), pancreáticas (n = 75, 9.1%), del sistema nervioso (n = 63, 7.6%), intestinales (n = 31, 3.7%), hepáticas (n = 16, 1.9%), enfermedades musculares (n = 12, 1.5%), gástricas (n = 6, 0.7%), del corazón (n = 4, 0.4%), y de la glándula suprarrenal (n = 3, 0.3%). **Cuadro 4**

No hubo diferencias significativas entre el grupo de enfermedades sistémicas y órgano-específicas; sin embargo, entre las enfermedades sistémicas

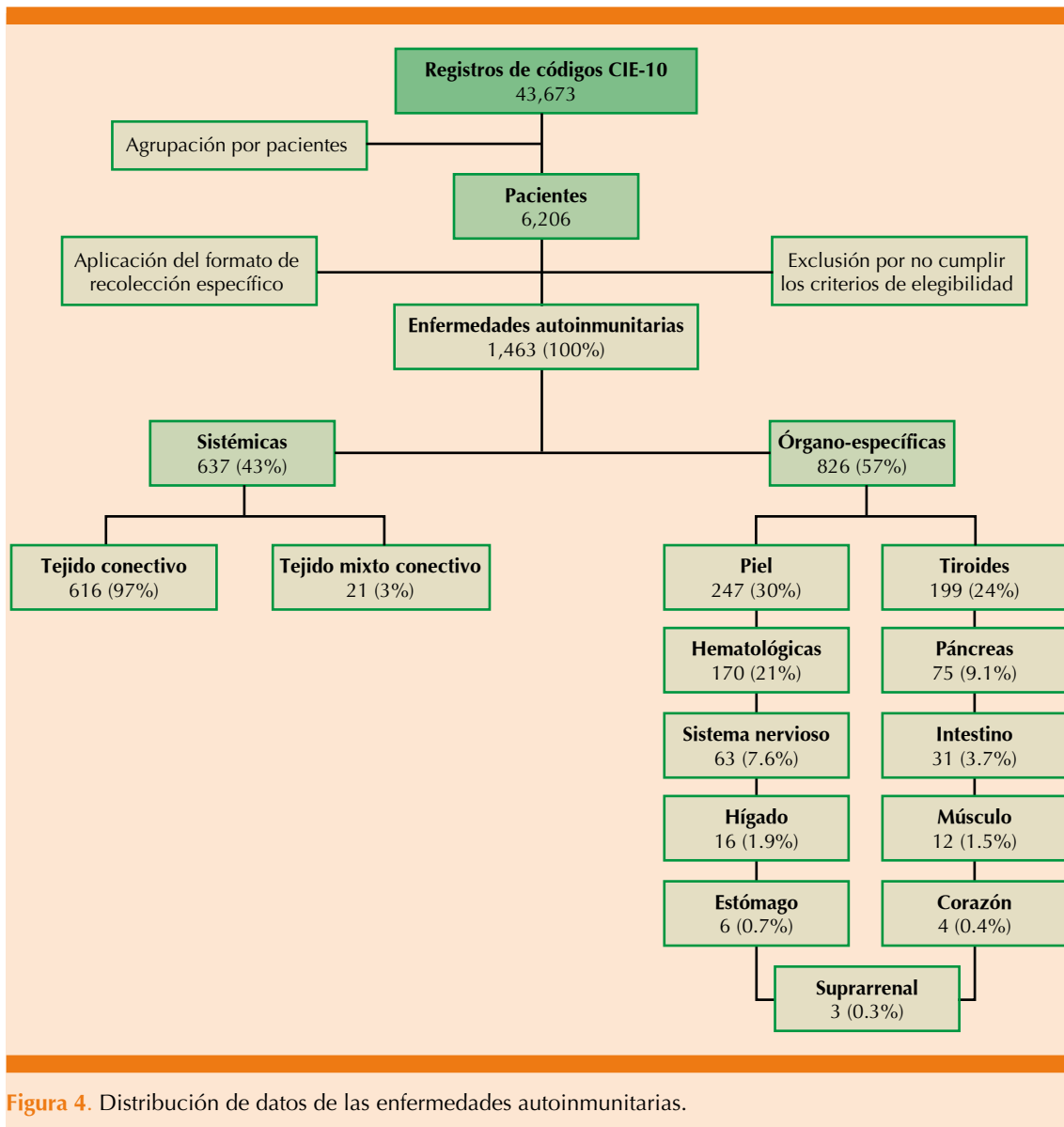


Figura 4. Distribución de datos de las enfermedades autoinmunitarias.

la cantidad de pacientes con enfermedades del tejido conectivo correspondió casi al 100%. Las enfermedades órgano-específicas más frecuentes encontradas fueron las enfermedades de la piel, glándula tiroides, hematológicas, pancreáticas y del sistema nervioso. Entre las enfermedades autoinmunitarias sistémicas, las enfermedades del tejido conectivo se subclasificaron según los diferentes tipos de enfermedades: artritis

reumatoide 404 (66%), lupus eritematoso sistémico 102 (17%), síndrome de Sjögren 45 (7%), esclerosis sistémica 37 (6%), polimiositis 13 (2.1%), dermatomiositis 7 (1.1%), artritis reactiva 7 (1.1%) y espondilitis anquilosante 1 (0.2%).

Cuadro 5

Las enfermedades del tejido mixto conectivo se subclasificaron según los tipos de enfermedades:



Cuadro 1. Características sociodemográficas de los pacientes con enfermedades autoinmunitarias en el Hospital Universitario de Santander (n = 1463)

Promedio de edad	46.6 años
Edad mínima	13 años
Edad máxima	90 años
Sexo	Femenino 1045 (71%)

Cuadro 2. Clasificación de las enfermedades autoinmunitarias (n = 1463)

Variable	Núm. (%)
Enfermedades sistémicas	637 (43)
Órgano-específicas	826 (57)

Cuadro 3. Clasificación de las enfermedades autoinmunitarias sistémicas (n = 637)

Variable	Núm. (%)
Enfermedades del tejido conectivo	616 (97)
Enfermedades del tejido mixto conectivo	21 (3)

Cuadro 4. Clasificación de las enfermedades autoinmunitarias órgano-específicas (n = 826)

Variable	Núm. (%)
Enfermedades de la piel	247 (30)
Enfermedades de la glándula tiroides	199 (24)
Enfermedades hematológicas	170 (21)
Enfermedades pancreáticas	75 (9.1)
Enfermedades del sistema nervioso	63 (7.6)
Enfermedades intestinales	31 (3.7)
Enfermedades hepáticas	16 (1.9)
Enfermedades musculares	12 (1.5)
Enfermedades gástricas	6 (0.7)
Enfermedades del corazón	4 (0.4)
Enfermedades de la glándula suprarrenal	3 (0.3)

síndromes vasculíticos 12 (57%), sarcoidosis 5 (24%), granulomatosis de Wegener 3 (14%), arteritis de Takayasu 1 (5%), de las siguientes enfermedades no se obtuvieron hallazgos en

Cuadro 5. Clasificación de las enfermedades autoinmunitarias sistémicas del tejido conectivo (n = 616)

Variable	Núm. (%)
Artritis reumatoide	404 (66)
Lupus eritematoso sistémico	102 (17)
Síndrome de Sjögren	45 (7)
Esclerosis sistémica	37 (6)
Polimiositis	13 (2.1)
Dermatomiositis	7 (1.1)
Artritis reactiva	7 (1.1)
Espondilitis anquilosante	1 (0.2)

nuestra población; síndrome de Behçet, poliarteritis nodosa, arteritis temporal, enfermedad de Kawasaki, síndrome de Churg-Strauss con porcentaje de 0% (**Cuadro 6**).

Las enfermedades autoinmunitarias órgano-específicas se subclasificaron según los diferentes tipos de órganos, sistemas o ambos por enfermedades: piel 247 (30%): psoriasis 158 (19.1%), vitiligo 64 (7.8%) y pénfigo 25 (3.0%); glándula tiroides 199 (24%): enfermedad de Graves 149 (18%) y tiroiditis de Hashimoto 50 (6.1%); hematológicas 170 (21%): púrpura trombocitopénica inmunitaria 128 (15.5%) y anemia hemolítica autoinmunitaria 42 (5.1%); pancreáticas 75 (9.1%): diabetes mellitus tipo 1 75 (9.1%); sistema nervioso 63 (7.6%): síndrome de Guillain-Barré 55 (6.7%) y esclerosis múltiple 8 (1.0%); intestinales 31 (3.7%): colitis ulcerativa 30 (3.6%), enfermedad de Crohn 1 (0.1%) y

Cuadro 6. Clasificación de las enfermedades autoinmunitarias sistémicas del tejido mixto conectivo (n = 21)

Variable	Núm. (%)
Síndromes vasculíticos	12 (57)
Sarcoidosis	5 (24)
Granulomatosis de Wegener	3 (14)
Arteritis de Takayasu	1 (5)

enfermedad celiaca 0 (0%); hepáticas 16 (1.9%); cirrosis biliar primaria 10 (1.2%), colangitis esclerosante 3 (0.4%) y hepatitis autoinmunitaria 3 (0.4%); musculares 12 (1.5%): miastenia gravis 12 (1.5%); gástricas 6 (0.7%) que corresponde a anemia perniciosa 6 (0.7%); corazón 4 (0.5%): fiebre reumática 4 (0.5%), y glándula suprarrenal 3 (0.4%): enfermedad de Addison (**Cuadro 7**).

De los 1463 pacientes con enfermedades autoinmunitarias (que corresponden al 100% de los pacientes con enfermedades autoinmunitarias encontradas) se obtuvieron los datos estadísticos de cada enfermedad con la respectiva prevalencia: artritis reumatoide: 27.6%, prevalencia de 105/100,000 pacientes; psoriasis: 10.8%, prevalencia de 41/100,000 pacientes; enfermedad de Graves: 10.2%, prevalencia de 39/100,000 pacientes; púrpura trombocitopénica inmunitaria: 8.8%, prevalen-

cia de 33/100,000 pacientes; lupus eritematoso sistémico: 7%, prevalencia de 26/100,000 pacientes; diabetes mellitus tipo 1: 5.1%, prevalencia de 19/100,000 pacientes; vitíligo: 4.4%, prevalencia de 17/100,000 pacientes; síndrome de Guillain-Barré: 3.8%, prevalencia de 14/100,000 pacientes; tiroiditis de Hashimoto: 3.4%, prevalencia de 13/100,000 pacientes; síndrome de Sjögren: 3.1%, prevalencia de 12/100,000 pacientes; anemia hemolítica autoinmunitaria: 2.9%, prevalencia de 11/100,000 pacientes; esclerosis sistémica: 2.5%, prevalencia de 10/100,000 pacientes; colitis ulcerativa: 2.1%, prevalencia de 7.8/100,000 pacientes; pénfigo: 1.7%, prevalencia de 6.5/100,000 pacientes; polimiositis: 0.9%, prevalencia de 3.4 casos; miastenia gravis: 0.8%, prevalencia de 3.1/100,000 pacientes; síndromes vasculíticos: 0.8%, prevalencia de 3.1/100,000 pacientes; cirrosis biliar primaria: 0.7%, pre-

Cuadro 7. Subclasificación de las enfermedades autoinmunitarias órgano-específicas (n = 826)

Órgano	Variable	Núm. (%)
Piel	Psoriasis	158 (19.1)
	Vitíligo	64 (7.8)
	Pénfigo	25 (3.0)
Glándula tiroides	Enfermedad de Graves	149 (18.0)
	Tiroiditis de Hashimoto	50 (6.1)
Hematológicas	Púrpura trombocitopénica inmunitaria	128 (15.5)
	Anemia hemolítica inmunitaria	42 (5.1)
Páncreas	Diabetes mellitus tipo 1	75 (9.1)
Sistema nervioso	Síndrome de Guillain-Barré	55 (6.7)
	Esclerosis múltiple	8 (1.0)
Intestino	Colitis ulcerativa	30 (3.6)
	Enfermedad de Crohn	1 (0.1)
Hígado	Cirrosis biliar primaria	10 (1.2)
	Colangitis esclerosante	3 (0.4)
	Hepatitis autoinmunitaria	3 (0.4)
Músculo	Miastenia gravis	12 (1.5)
Estómago	Anemia perniciosa	6 (0.7)
Corazón	Fiebre reumática	4 (0.5)
Glándula suprarrenal	Enfermedad de Addison	3 (0.4)



valencia de 2.6/100,000 pacientes; esclerosis múltiple: 0.6%, prevalencia de 2.1/100,000 pacientes; dermatomiositis: 0.5%, prevalencia de 1.8/100,000; artritis reactiva: 0.5%, prevalencia de 1.8/100,000; anemia perniciosa: 0.4, prevalencia de 1.6/100,000; sarcoidosis: 0.3%, prevalencia de 1.3/100,000 pacientes; fiebre reumática: 0.3%, un caso por cada 100,000 pacientes; colangitis esclerosante: 0.2%, prevalencia de 0.8/100,000 pacientes; granulomatosis de Wegener: 0.2%, prevalencia de 0.8/100,000 pacientes; hepatitis autoinmunitaria: 0.2%, prevalencia de 0.8/100,000 pacientes; enfermedad de Addison: 0.2%, prevalencia de 0.8/100,000 pacientes; enfermedad de Crohn: 0.1%, prevalencia de 0.3/100,000 pacientes; espondilitis anquilosante: 0.1%, prevalencia de 0.3/100,000 pacientes y arteritis de Takayasu: 0.1%, prevalencia de 0.3/100,000 pacientes (**Cuadro 8**).

Las enfermedades más prevalentes fueron la artritis reumatoide, la psoriasis, la enfermedad de Graves, la púrpura trombocitopénica inmunitaria, el lupus eritematoso sistémico, la diabetes mellitus tipo 1, vitíligo y síndrome de Guillain-Barré; los órganos o sistemas afectados con más frecuencia por las enfermedades autoinmunitarias detectadas fueron: piel, glándula tiroides, hematológicas, páncreas y el sistema nervioso. Se realizó la caracterización clínica de los pacientes con enfermedades autoinmunitarias por separado y se obtuvieron los resultados de cada una de ellas. Los datos analizados en este estudio son equiparables a otras poblaciones; sin embargo, existe gran variación de la prevalencia de las diferentes enfermedades autoinmunitarias en todo el mundo, pudiendo tener diferencias tan grandes como no encontrar una enfermedad específica en una población y ser esta misma enfermedad más prevalente en una región con características climáticas, sociodemográficas, económicas y culturales diferentes.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio la prevalencia de enfermedades autoinmunitarias es menor que la reportada en otros países,⁵ con sólo 1.401 caso por cada 100,000 pacientes; sin embargo, sólo se incluyeron pacientes que asistieron a consulta hospitalaria de un centro de referencia del nororiente colombiano; asimismo, la edad de inclusión fue sólo de pacientes mayores de 13 años. La proporción en el grupo general de pacientes con enfermedades autoinmunitarias se mantiene, con más frecuencia en las mujeres con relación 7:3, con mayor frecuencia de manifestación en la edad adulta joven, lo que coincide con otros estudios poblacionales. Hasta el momento no existen datos generales en Colombia que informen de las características sociodemográficas y clínicas de estos pacientes, no se encuentran muchos estudios nacionales y mundiales, no existe un médico especialista dedicado exclusivamente a estas enfermedades, en algunos casos no son conocidas por el personal médico e incluso se consideran enfermedades huérfanas, lo que dificulta su orientación diagnóstica, manejo y seguimiento; lo que puede generar falla en la atención a los pacientes, por tanto, se crea la necesidad de realizar este estudio para conocer las enfermedades autoinmunitarias presentes en nuestro medio, caracterizarlas y conocer qué dificultades se presentan en su atención, poder generar políticas de atención para los pacientes, capacitaciones y conciencia en la atención de las enfermedades menos conocidas.

Cooper y su grupo concluyen que la incidencia de las enfermedades autoinmunitarias es de 90/100,000 personas, con prevalencia de alrededor de 3%; sin embargo, no incluyeron psoriasis ni síndrome antifosfolipídico.⁵ Los datos obtenidos de los estudios más representativos de cada enfermedad autoinmunitaria; por ejemplo, Jacobson, a través de los datos publicados en censos de Estados Unidos, concluye acerca de

Cuadro 8. Distribución de las enfermedades autoinmunitarias y su respectiva prevalencia

Núm. de paciente	Enfermedad autoinmunitaria	Total de pacientes	Porcentaje	Prevalencia 100,000 pacientes
1	Artritis reumatoide	404	27.6	105
2	Psoriasis	158	10.8	41
3	Enfermedad de Graves	149	10.2	39
4	Púrpura trombocitopénica	128	8.8	33
5	Lupus eritematoso sistémico	102	7.0	26
6	Diabetes mellitus tipo 1	75	5.1	19
7	Vitíligo	64	4.4	17
8	Síndrome de Guillain-Barré	55	3.8	14
9	Tiroiditis de Hashimoto	50	3.4	13
10	Síndrome de Sjögren	45	3.1	12
11	Anemia hemolítica autoinmunitaria	42	2.9	11
12	Esclerosis sistémica	37	2.5	10
13	Colitis ulcerativa	30	2.1	7.8
14	Pénfigos	25	1.7	6.5
15	Polimiositis	13	0.9	3.4
16	Miastenia gravis	12	0.8	3.1
17	Síndromes vasculíticos	12	0.8	3.1
18	Cirrosis biliar primaria	10	0.7	2.6
19	Esclerosis múltiple	8	0.6	2.1
20	Dermatomiositis	7	0.5	1.8
21	Artritis reactiva	7	0.5	1.8
22	Anemia perniciosa	6	0.4	1.6
23	Sarcoidosis	5	0.3	1.3
24	Fiebre reumática	4	0.3	1.0
25	Colangitis esclerosante	3	0.2	0.8
26	Granulomatosis de Wegener	3	0.2	0.8
27	Hepatitis autoinmunitaria	3	0.2	0.8
28	Enfermedad de Addison	3	0.2	0.8
29	Enfermedad de Crohn	1	0.1	0.3
30	Espondilitis anquilosante	1	0.1	0.3
31	Arteritis de Takayasu	1	0.1	0.3

la prevalencia e incidencia de 24 enfermedades autoinmunitarias, agrupó las enfermedades con incidencia menor a 5/100,000 personas, en este grupo entró el daño hepático autoinmunitario, uveítis y la granulomatosis de Wegener;⁶ datos

que se relacionan con lo encontrado en nuestro estudio, a pesar de no describir la uveítis. De la misma manera, las enfermedades con prevalencia mayor a 500/100,000 personas incluyen: artritis reumatoide, enfermedad de Graves y



tiroiditis. Aunque la prevalencia de estas últimas tres enfermedades en nuestro estudio no es tan grande, éstas ocupan los primeros puestos en prevalencia.

Las enfermedades se clasificaron de acuerdo con sus características fisiopatológicas y por el daño de acuerdo con los órganos o sistemas más afectados con el fin de evaluar las características clínicas de cada una de ellas y tener una mejor visión para su enfoque. Se encontró cuáles son las más prevalentes por grupos de enfermedades, por órganos y sistemas y las diferentes características clínicas, diagnósticas y terapéuticas que pueden servir de referencia y comparativa con otros estudios.

Al analizar tres de las enfermedades autoinmunitarias más prevalentes y de alto costo en nuestro estudio, encontramos que existen diferencias significativas en cuanto a algunos parámetros epidemiológicos; por ejemplo, la prevalencia de lupus eritematoso sistémico en nuestro estudio fue de 26/100,000 personas, al comparar este dato con una revisión sistemática reciente elaborada por un grupo inglés de la prevalencia e incidencia del lupus eritematoso sistémico en el mundo,⁷ se encuentra que varía según las poblaciones y grupo étnico, Norteamérica aporta la mayor prevalencia (241/100,000 personas), mientras que Ucrania tiene incidencia de 0.3/100,000 personas-año.⁸ Sin embargo, no pueden realizarse conclusiones acerca del lupus en Latinoamérica por ausencia de estudios epidemiológicos.

La artritis reumatoide fue la enfermedad autoinmunitaria más prevalente encontrada en nuestro estudio (105 casos por cada 100,000 habitantes), representando 66% de las enfermedades del tejido conectivo. Al comparar con una revisión sistemática acerca de la incidencia y prevalencia en diferentes países, se observa que nuestra prevalencia llega a duplicar la del

promedio (4.9 por cada 10,000 casos) de los estudios de prevalencia anteriormente mencionados.⁹ Es probable que estos hallazgos se deban a haber incluido solamente los antiguos criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y que la mayoría de pacientes reclutados eran mayores de 16 años; sin embargo, debe precisarse esta hipótesis comparando con otros estudios de prevalencia en países con características similares a las nuestras.

Entre las enfermedades autoinmunitarias órgano-específicas, la glándula tiroides aporta 26% de los casos, la enfermedad de Graves es la más prevalente seguida por la tiroiditis de Hashimoto; similar a los datos aportados por Abraham-Nordling y su grupo, quienes reportaron una incidencia de enfermedad de Graves de 21/100,000 habitantes, de los 27.6/100,000 habitantes-año con hipertiroidismo.¹⁰ Asimismo, se encontraron similitudes en cuanto a la razón de género y edad promedio de manifestación; pues cerca de 80% de la población con enfermedad de Graves en nuestro estudio eran mujeres, mientras que Diagne tenía una relación mujer-hombre de 7:1. La edad promedio en su estudio fue de 34.6 años,¹¹ en nuestra muestra la mediana fue de 46.6 años. El conocimiento de las enfermedades autoinmunitarias en diferentes poblaciones puede favorecer desde lo social al mejoramiento en la atención de los pacientes con enfermedades autoinmunitarias poco prevalentes, al mismo tiempo, reducir el costo de enfermedades no conocidas disminuyendo el número de estudios innecesarios,¹² la estancia hospitalaria y tratamientos prolongados, así como disminuir los costos en la atención de salud a las diferentes instituciones, pudiendo direccionar mejor a estos pacientes. Este tipo de estudios puede favorecer la creación de una línea de investigación y generación de una base de datos para futuros estudios en la población con enfermedades autoinmunitarias, así como

también la difusión de datos de epidemiología local de estas enfermedades, que pueden compararse con otros centros en cualquier lugar del mundo, que sirvan de base para la generación de políticas públicas y guías de atención.

Reconocemos que por el tipo de diseño del estudio se pueden obtener subregistros de datos; sin embargo, desde el punto de vista metodológico, se buscaron las alternativas para disminuir sesgos de información durante la recolección con formatos específicos de cada enfermedad y con la verificación de los datos consignados en los documentos. Ante la ausencia de pruebas confirmatorias en algunas enfermedades se acepta que la inclusión de pacientes estará dada sólo por lo que el experto en el área conceptúe y que cumplan al menos dos de los criterios establecidos en el estudio. Se requiere la generación de nuevo conocimiento en poblaciones no conocidas para entender mejor las enfermedades y generar políticas que ayuden a la mejoría de su atención.

CONCLUSIONES

La prevalencia de las enfermedades autoinmunitarias en nuestro centro es de 378 casos por cada 100,000 pacientes mayores de 13 años atendidos, la población con enfermedad autoinmunitaria es de 0.4%. La edad promedio de los pacientes es de 46.6 años, con mayor prevalencia en las mujeres que en los hombres con relación 7:3. No existen diferencias entre la proporción de enfermedades sistémicas y órgano-específicas; sin embargo, en el grupo de enfermedades sistémicas las enfermedades del tejido conectivo representan la mayoría de los casos, por ejemplo la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren y la esclerosis sistémica, que fueron las enfermedades reumatológicas más frecuentes en este grupo. Respecto a las enfermedades órgano-específicas, no existe una enfermedad que directamente sobrealga dentro del mismo

grupo y, al contrario, mantienen una relación similar de prevalencias entre ellas, a pesar de esto, los órganos más afectados por la enfermedad autoinmunitaria son la piel, la glándula tiroides y el sistema hematológico. Se necesitan más estudios en los que se agrupe mayor cantidad de pacientes para mejorar la muestra y establecer datos mundiales.

Asimismo, no es posible por medio de este estudio, por su diseño metodológico, establecer datos de supervivencia, acceso a tratamiento, tiempo de evolución del diagnóstico, apego farmacológico o discapacidades secundarias a las enfermedades autoinmunitarias más degenerativas, por tanto, estas inquietudes podrían ser motivo de investigación con un diseño metodológico diferente, considerando la implicación que tienen las enfermedades autoinmunitarias incluida la calidad de vida y costos. Por último, la prevalencia de las enfermedades autoinmunitarias es propia de cada región y depende de diferentes factores.

REFERENCIAS

1. Rose NR. Las enfermedades autoinmunes: el rastreo de los hilos compartidos. *Hosp Pract* (1995) 1997;32:147.
2. Davidson AB. Diamond enfermedades autoinmunes. *N Engl J Med* 2001;345:340.
3. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Desarrollo de autoanticuerpos antes de la aparición clínica de lupus eritematoso sistémico. *N Engl J Med* 2003;349:1526.
4. Rose NR. Los predictores de enfermedad autoinmune: autoanticuerpos y más allá. *Autoinmunidad* 2008;41:419.
5. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2003;2(3):119-25.
6. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NMH. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* [Internet]. 1997;84(3):223-43. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090122997944123>
7. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology* [Internet]. 2017;1-17. Available from: <http://academic.oup.com/rheumatology/article/>



- doi/10.1093/rheumatology/kex260/4079913/The-world-wide-incidence-and-prevalence-of-systemic.
8. Nasonov E, Soloviev S, Davidson J, Lila A, Ivanova R, Togzibayev G, et al. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus (SLE) in selected cities from three Commonwealth of Independent States countries (the Russian Federation, Ukraine and Kazakhstan). *Lupus* [Internet]. 2014;23(2):213-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24255073>.
 9. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36(3):182-8.
 10. Abraham-Nordling M, Byström K, Törning O, Lantz M, Berg G, Calissendorff J, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol* 2011;165(6):899-905.
 11. Diagne N, Faye A, Ndao AC, Djiba B, Kane BS, Ndongo S, et al. Aspects épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif de la maladie de Basedow en Médecine Interne au CHU Ledantec Dakar (Sénégal). *Pan Afr Med J* [Internet] 2016;25:1-5. Available from: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/25/6/full/>
 12. McKee A, Peyerl F. TSI assay utilization: Impact on costs of Graves' hyperthyroidism diagnosis. *Am J Manag Care* 2012;18(1):1-14.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Arfla®

Acción local *efectiva*

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



Indicado en el tratamiento de:

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



90 años
Senosiain®

Exea



Mortalidad por enfermedad renal crónica y su relación con la diabetes en México

Chronic kidney disease mortality and its relation to diabetes in Mexico.

JA Aldrete-Velasco,¹ E Chiquete,² JA Rodríguez-García,³ R Rincón-Pedrero,⁴ R Correa-Rotter,⁵ R Peña-García,⁶ E Perusquía-Frías,⁷ JC Dávila-Valero,⁸ C Reyes-Zavala,⁹ J Pedraza-Chávez¹⁰

Resumen

OBJETIVO: Analizar el efecto en México de la mortalidad producida por la enfermedad renal crónica secundaria a la diabetes mellitus.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio observacional efectuado de 1998 a 2014, en el que se tomó como base un registro nacional correspondiente a un lapso relativamente prolongado de 17 años, reconociendo a esta enfermedad en tanto entidad nosológica diferenciada, utilizando como metodología de análisis la minería de datos, y evitando en lo posible las ambigüedades o limitaciones detectadas en los estudios previamente publicados.

RESULTADOS: En las dos últimas décadas se han duplicado la prevalencia y las tasas de mortalidad por enfermedad renal crónica en la República Mexicana, lo que supone un elevado costo humano y financiero, además de que esta enfermedad reduce significativamente la calidad y la esperanza de vida de la población adulta mexicana.

CONCLUSIONES: Es necesario optimizar las estrategias de atención del paciente con enfermedad renal crónica sin descartar el uso de estrategias de prevención eficaces, dirigidas a la población general.

PALABRAS CLAVE: Insuficiencia renal crónica; diabetes mellitus; nefropatía diabética; minería de datos.

Abstract

OBJECTIVE: To analyze the impact in Mexico of the mortality produced by chronic renal failure secondary to diabetes mellitus.

MATERIAL AND METHOD: An observational study was done from 1998 to 2014 on the basis of a national registry corresponding to a relatively long period of 17 years, recognizing this pathology as a differentiated nosological entity, using the data mining as methodology of analysis, and avoiding as far as possible the ambiguities or limitations detected in previously published studies.

RESULTS: In the last two decades, the prevalence and mortality rates for chronic renal failure has doubled in Mexico, which means a high human and financial cost, in addition to the fact that this disease significantly reduces the quality of life and the life expectancy of the Mexican adult population.

CONCLUSION: It is necessary to optimize the care strategies for patients with chronic renal failure, without ruling out the use of effective prevention strategies focused on the general population.

KEYWORDS: Chronic renal failure; Diabetes mellitus; Diabetic nephropathy; Data mining.

¹ Internista. Editor e Investigador Clínico en Paracelsus, SA de CV.

² Neurólogo e investigador adscrito al Departamento de Neurología y Psiquiatría del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

³ Internista. Adscrito al Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Ciudad Victoria, Tamaulipas. Internista en la Clínica Médica Norte. Miembro del ACP.

⁴ Jefe del Departamento de Educación Médica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Profesor titular de Nefrología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Certificado y con vigencia de certificación por el Consejo Mexicano de Medicina Interna y el Consejo Mexicano de Nefrología.

⁵ Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

⁶ Internista. Catedrático de asignatura, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México. Miembro del ACP.

⁷ Internista, Hospital Español de México. Titular del curso de Fisiología I y Nefrología. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Querétaro. Ex presidente del Colegio de Medicina Interna de Querétaro.

⁸ Internista. Geriatra. Master en Ética para la Construcción Social por Univer-

Recibido: diciembre 2017

Aceptado: enero 2018

Correspondencia

Jorge Antonio Aldrete Velasco
doctoraldrerej@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Aldrete-Velasco JA, Chiquete E, Rodríguez-García JA, Rincón-Pedrero R y col. Mortalidad por enfermedad renal crónica y su relación con la diabetes en México. Med Int Méx. 2018 julio-agosto;34(4):536-550.

DOI: <https://10.24245/mim.v34i4.1877>



sidad Deusto, España. Profesor titular de Geriátrica, IMSS, Hospital General de Zona núm. 4. Profesor de cátedra, Tec de Monterrey. Profesor adjunto de Medicina Interna, Hospital General de Zona núm. 4.

⁹ Internista. Ex Presidente del Colegio de Medicina Interna de Michoacán. Adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Pátzcuaro, Secretaría de Salud.

¹⁰ Internista colegiado. Maestría en Educación. Maestría en Ciencias con Especialidad en Administración de Hospitales y Servicios de Salud. Profesor titular, curso de Farmacología y curso de Fisiología, Universidad Autónoma de Tamaulipas.

ANTECEDENTES

Definición, complicaciones y factores de riesgo

Las principales guías internacionales definen a la enfermedad renal crónica por la existencia durante tres o más meses de una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, acompañada por anomalías renales de tipo estructural, funcional o ambas.¹⁻⁴ Por su parte, el Grupo de Trabajo *Kidney Disease Improved Global Outcomes* (KDIGO) especifica que la lesión renal en la enfermedad renal crónica puede identificarse a partir de la existencia de albuminuria (índice albúmina/creatinina $> 30 \text{ mg/g}$ en dos o tres muestras de orina).^{1,3} En tanto que la Sociedad Española de Nefrología (SEN) considera que la albuminuria o las alteraciones en el sedimento urinario proveen una prueba indirecta de la existencia de enfermedad renal crónica –mientras que la evidencia proporcionada por la biopsia renal o estudios de imagen sería directa–,⁴ el Grupo KDIGO clasifica a la enfermedad renal crónica en cinco diferentes estadios en función de los valores de la TFGe y la albuminuria.^{1,2}

Las complicaciones derivadas de la enfermedad renal crónica son múltiples, pero destacan el riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular (ECV) y muerte por causas cardiovasculares, además del incremento en el riesgo de progresión hacia enfermedad renal crónica terminal, cuyos únicos tratamientos consisten en la diálisis o el trasplante renal.^{2,5} Aunque los factores de riesgo de enfermedad renal crónica incluyen edad mayor de 60 años, enfermedad cardiovascular establecida y antecedentes familiares de diálisis o de trasplante renal, los principales factores iniciadores de la enfermedad renal crónica – que contribuyen por igual con la progresión de ésta– son la diabetes mellitus y la hipertensión arterial.^{3,4}

En un estudio publicado en 2010 por Méndez y colaboradores, efectuado con 31,712 pacientes integrados a programas de diálisis peritoneal o hemodiálisis en 127 hospitales generales del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), los autores identificaron una prevalencia de 48.5% de enfermedad renal crónica secundaria a diabetes mellitus y de 19% de enfermedad renal crónica producida por hipertensión arterial (nefropatía hipertensiva).⁶ Correlativamente,

Rodríguez y su equipo de trabajo reportaron en 2013 una prevalencia en México de nefropatía hipertensiva de 18 a 25% al evaluar los registros de defunción del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) correspondientes al periodo comprendido entre 1998 y 2009.⁷

Estudios de mortalidad por enfermedad renal crónica en México y en el mundo

Hasta la fecha, ha sido difícil la investigación de la prevalencia-incidencia de enfermedad renal crónica y de la morbilidad-mortalidad por esta causa en México y en otras regiones del mundo, en vista de la escasa información existente y de las limitaciones de los reportes previos, que se resumen a continuación.

Falta de definición o definición insuficiente de la enfermedad renal crónica como entidad nosológica diferenciada. En el reporte global de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2005, se informó que, del total de muertes ocurridas en ese año por diversas enfermedades (58 millones), ~ 60% (35 millones) debía atribuirse a enfermedades crónicas, principalmente enfermedad cardiovascular y cáncer, sin siquiera mencionar a la enfermedad renal crónica, pese a que es ésta una enfermedad intrínsecamente crónica y común en pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) o riesgo cardiovascular, tanto si se considera a la enfermedad renal crónica factor de riesgo importante de ECV como si se reconoce que una alta proporción de los pacientes con ECV padece enfermedad renal crónica en el transcurso de su enfermedad cardiovascular.^{3,8} Es decir, la falta de reconocimiento de la enfermedad renal crónica como entidad nosológica diferenciada impidió en este caso la percepción objetiva de la mortalidad atribuible específicamente a la enfermedad renal crónica al subsumirla en otra causa específica de muerte: la enfermedad cardiovascular.⁸

Tres años antes (2002), la propia OMS había reconocido que las enfermedades renales y de las vías urinarias contribuían en el mundo con ~ 850,000 decesos al año; sin embargo, estas causas de mortalidad se hallaban clasificadas por la OMS bajo el rubro general de enfermedades del sistema genitourinario con únicamente dos subclasificaciones posibles (nefrosis y nefritis e hipertrofia prostática benigna). A todas luces, este sistema de clasificación impide, de nuevo, un análisis significativo de la contribución real de las enfermedades renales (incluida la enfermedad renal crónica) a la carga global de enfermedades.⁸

En 2013 la OMS reconoció de modo explícito el verdadero problema de salud pública que representa la enfermedad renal crónica –sin detallar las cifras referentes a la morbilidad y la mortalidad asociadas con esta enfermedad–, caracterizando la gravedad del problema con una referencia parcial (no mundial) a las comunidades agrícolas de Centroamérica, después de que las autoridades sanitarias de El Salvador informaran que, en este país, la enfermedad renal crónica era la primera causa de muerte hospitalaria entre los hombres y la quinta entre las mujeres.⁹ Es todavía más reciente (2015) el reconocimiento de la OMS –en conjunto con la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Sociedad Latinoamericana de Nefrología (SLN)– en el sentido de que la enfermedad renal crónica muestra una prevalencia mundial cruda de ~ 10%, en calidad de “epidemia silenciosa” porque suele pasar inadvertida para la población general, los médicos y las instituciones de salud; de este último año data también el llamado (tardío) de dichas instituciones para prevenir la enfermedad renal y mejorar el acceso al tratamiento.¹⁰

Diferencias socioeconómicas y socioculturales entre las poblaciones estudiadas. En algunos reportes se sostiene que la prevalencia de enfer-



medad renal crónica en los países occidentales (en general) varía entre 5 y 10% de la población adulta; no obstante, se ha sostenido la validez de estas estimaciones tomando como base los resultados de estudios epidemiológicos efectuados (en particular) en el Reino Unido de la Gran Bretaña (RUGB) y Estados Unidos.⁵ Estos índices estadísticos deberían apreciarse con prudencia, en la medida en que el acceso a servicios de salud de calidad, acompañados por diagnósticos y tratamientos oportunos y adecuados, puede ser más fácil en los países con ingresos altos, mientras que en los países con ingresos medios o bajos los recursos pueden ser más limitados y los fármacos y tratamientos podrían estar subutilizándose.¹¹ También habría que considerar las diferencias regionales al interior de un país en particular; por ejemplo, en la República Mexicana se consideraba en 2005 que, en entidades como Chiapas, Guerrero y Oaxaca, el índice de marginación sanitaria era alto (76.1% de la población total no contaba en ese año con seguridad social formal), y que ese índice era bajo en entidades como Baja California, Coahuila, la ahora Ciudad de México y Nuevo León (en las que 47.2% de la población carecía de seguridad social formal).¹²

Mientras que el análisis de los datos de las diferentes versiones de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) reportó una prevalencia global en Estados Unidos de enfermedad renal crónica de 11% entre 1988 y 1994 y de 12% entre 1999 y 2000,¹³ también en Estados Unidos los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) publicaron en 2017 que 15% de los adultos estadounidenses padece algún grado de enfermedad renal crónica.¹⁴

Estos datos, correspondientes a la enfermedad renal crónica ya establecida entre la población estadounidense, contrastan con los relativos a poblaciones mexicanas en riesgo alto de padecer enfermedad renal crónica en vista de la existen-

cia de factores de riesgo de la enfermedad, tal y como se reporta en un estudio de 2010 publicado por Ortega y su grupo de trabajo. En este estudio, se utilizó entre 2008 y 2009 el modelo de la *National Kidney Foundation* (NKF) denominado *Kidney Early Evaluation Program* (KEEP) para identificar a los participantes en riesgo alto de enfermedad renal crónica (1519 de la Ciudad de México y 2020 de Jalisco) que tenían antecedente de diabetes mellitus, hipertensión arterial o ambas de manera concomitante o antecedente familiar de diabetes mellitus, hipertensión arterial o enfermedad renal crónica y el riesgo incrementado de la enfermedad se identificó en 22 y 33% de los participantes mexicanos evaluados mediante el KEEP en, respectivamente, la Ciudad de México y Jalisco.^{2,15}

Ausencia o escasez de estudios con cobertura nacional y existencia de estudios con representatividad clínica limitada o difusa. Es bastante meritorio el estudio de Rodríguez y colaboradores de 2013 citado previamente, sobre todo porque utilizar como metodología de análisis la minería de datos (cuyas características se describirán posteriormente) ha permitido contar con una imagen más clara del efecto de la enfermedad renal crónica en México; a este esfuerzo deben sumarse los de Lozano (2012 y 2013) y Alegre (2016) y sus respectivos equipos de trabajo, e incluso el de Méndez y colaboradores (2010), pese a que en este último no se utilizó como metodología la minería de datos.^{6,7,11,16,17}

En principio, debe reconocerse que el estudio de Méndez contó con una muestra poblacional muy específica (constituida únicamente por pacientes integrados en el Instituto Mexicano del Seguro Social [IMSS] a programas de diálisis peritoneal o hemodiálisis)⁶ y que el de Rodríguez –aunque incluyó un análisis con cobertura nacional– sólo trató de la mortalidad por nefropatía hipertensiva en un periodo amplio (1998 a 2009), sin alusión a la mortalidad secundaria a nefropatía diabética

u otras glomerulopatías crónicas; es decir, el estudio de Rodríguez exhibe una representatividad clínica limitada porque descarta de su análisis a la enfermedad renal crónica relacionada con otras glomerulopatías crónicas y porque (principalmente) evita el análisis y la discusión de la principal causa de enfermedad renal crónica: la diabetes mellitus.⁷

El estudio de Lozano publicado en 2012 conjuntó la participación activa de por lo menos 191 colaboradores, expertos en una gran variedad de especialidades médicas, que trabajaron de modo articulado para identificar los patrones de mortalidad asociados con 235 causas de deceso en 187 países durante dos décadas (1990 a 2010). Al término de su investigación, los autores reportaron incremento en la mortalidad global por enfermedad renal crónica durante esos 20 años de 82.3%, de 94.1% por enfermedad renal crónica secundaria a diabetes mellitus, de 91.5% en la enfermedad renal crónica asociada con hipertensión arterial y de 73.5% en la mortalidad por enfermedad renal crónica debida a otras glomerulopatías crónicas, no especificadas en el estudio. Con todo y la relevancia de sus hallazgos, este ambicioso trabajo de Lozano muestra una representatividad clínica difusa porque en él no es fácil la identificación de los índices de mortalidad por enfermedad renal crónica en cada país en particular (temas como éste no figuran en el artículo publicado, aunque podría accederse a una información más detallada por medio de una petición expresa dirigida al *Institute for Health Metrics and Evaluation* [IHME] de la Universidad de Washington).¹⁶

Al año siguiente (2013), el propio Lozano publicó un segundo estudio, efectuado por un grupo de 13 especialistas, en el que se reportó la evaluación de la carga de enfermedad, lesiones, factores de riesgo y desafíos para el sistema de salud en México; de acuerdo con esta segunda investigación, los ritmos de cambio más señala-

dos en el lapso 1990 a 2010 fueron los referentes a la morbilidad y mortalidad por enfermedad renal crónica (cuyo patrón de crecimiento en esos 20 años fue de 393%, para pasar de la posición 20 a la posición 5, respectivamente, al inicio y al final de este lapso) y por cardiopatía isquémica (cuya morbilidad y mortalidad ocupaban en 1990 la posición 9, hasta situarse en 2010 en la posición 2).¹⁷

El objetivo de este estudio es proporcionar información significativa y objetiva acerca de las tasas de mortalidad por enfermedad renal crónica secundaria a diabetes mellitus en México en el transcurso de 17 años (1998 a 2014); para satisfacer este objetivo, se estableció una distinción entre la mortalidad por enfermedad renal crónica no relacionada con diabetes mellitus y la específicamente relacionada con diabetes mellitus, utilizando para el análisis los métodos que se describen en la siguiente sección.

Éste es el primer estudio en el que se analiza el efecto en México de la mortalidad producida por la enfermedad renal crónica asociada con diabetes mellitus, tomando como base un registro nacional correspondiente a un lapso relativamente prolongado, reconociendo a la enfermedad renal crónica en tanto entidad nosológica diferenciada –particularmente a la enfermedad renal crónica asociada con la diabetes mellitus–, utilizando como metodología de análisis la minería de datos y evitando en lo posible las ambigüedades inherentes a la representatividad clínica limitada o difusa.

MATERIAL Y MÉTODO

Conceptualización de los métodos y los alcances de la minería de datos

Estudio en el que se utilizó la minería de datos (*data mining*) como método de análisis. El objetivo general de la minería de datos es proporcionar



herramientas útiles para la comprensión del contenido de los datos históricos almacenados en una base (repositorio de datos);¹⁸⁻²⁰ estas herramientas provienen de los métodos de la estadística y –en algunos casos– de algoritmos de búsqueda próximos a los métodos de la inteligencia artificial y las redes neuronales.¹⁸ Dada la exhaustividad con la que puede usarse esta metodología, metafóricamente se ha caracterizado a la minería de datos como un “método de tortura de los datos hasta obligarlos a que confiesen”.¹⁹

La metodología de la minería de datos permite la exploración de grandes bases de datos (constituidos por cifras que van de los miles a los millones)^{18,20} y pueden reconocerse en ella tres entidades bien diferenciadas: los datos representan una “materia prima bruta” a la que puede atribuírsele un significado que transforma los datos en información; a su vez, la postulación de modelos o pautas de comportamiento de la información permite pasar de ésta al conocimiento y finalmente el conocimiento significa un “valor agregado” al que puede utilizársele como base para, póngase por caso, tomar decisiones o articular y poner en práctica determinadas estrategias.^{18,19}

Por ejemplo, tras recabar datos acerca de los decesos atribuibles a la enfermedad renal crónica en un determinado lapso y en un espacio geográfico bien delimitado, puede generarse información significativa de la diversidad de causas de mortalidad por enfermedad renal crónica (enfermedad renal crónica de causa no especificada, secundaria a diabetes mellitus o a hipertensión arterial, etc.), con el propósito de efectuar un análisis secundario de la información que haga factible la posibilidad de identificación de tendencias, patrones repetitivos o relaciones casuales/causales que no sólo expliquen el comportamiento de los datos en un contexto dado,^{18,20} sino que además pueda servir como

una base sólida para articular y poner en práctica estrategias que permitan a los pacientes afectados por la enfermedad renal crónica el acceso a tratamientos y procedimientos diagnósticos de monitoreo que les ayuden a hacer frente con mayor eficacia a su enfermedad, disminuyendo el efecto de las complicaciones de ésta, permitiendo a los médicos una *praxis* más acertada (basada en evidencia) y reduciendo los costos humanos, sanitarios y sociales inherentes al manejo de la enfermedad renal crónica.¹⁹

Utilización de la minería de datos en este estudio. Éste es un estudio de tipo observacional para cuya ejecución se consultó la base de datos de certificados de defunción provista por la Dirección General de Información en Salud (DGIS), basada a su vez en los registros del INEGI y el Sector Salud en México.²¹ Mediante consulta en línea se obtuvieron las bases de datos de certificados de defunción sobre las causas básicas de muerte por año en el periodo comprendido entre 1998 y 2014 y, a partir de estas bases se seleccionaron únicamente los certificados de defunción relacionados con enfermedad renal crónica para conjuntarlos en una matriz unitaria (una sola base de datos), con el fin de proceder a su análisis directo.

En tal matriz unitaria se incluyeron los certificados de defunción elaborados en todas las instituciones oficiales de México (sanitarias o no sanitarias), referentes a individuos de cualquier edad, sea que el deceso hubiera ocurrido o no en el interior de diferentes instituciones sanitarias, incluidas, entre otras, las dependientes del IMSS y del Programa IMSS Oportunidades, el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Petróleos Mexicanos (PEMEX), la Secretaría de la Defensa Nacional (SEDENA), la Secretaría de Marina (SEMAR), la Secretaría de Salud (SS) y el Seguro Popular. A partir de la matriz unitaria así configurada, se identificaron electrónicamente los registros de

enfermedad renal crónica (especificada o no especificada, o relacionada con enfermedades específicas, como la diabetes mellitus o la hipertensión arterial). Esta identificación electrónica se realizó utilizando los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Décima Revisión (CIE-10) de la OMS que se indican en el **Cuadro 1**.²²

En cuanto a inclusión o exclusión de registros, se consideró la causa básica de muerte para la recuperación de éstos y para la asignación de la condición que condujo a todas las condiciones médicas que, presumiblemente, habían llevado a la muerte del individuo. Durante este proceso no se consideraron las causas directas generales de mortalidad (es decir, las últimas o finales, como el “choque” o la “insuficiencia cardiorrespiratoria”) ni tampoco los factores o las causas intervinientes. Se excluyeron los casos sin información de la fecha de nacimiento, la causa o la fecha de fallecimiento, además de los carentes de datos demográficos esenciales completos (por ejemplo, edad y sexo). Para evitar la inclusión de registros duplicados, se revisaron uno a uno los folios de registro, las claves institucionales, los datos demográficos y los números de identificación.

En el desarrollo de la investigación, las variables nominales se presentan como frecuencias relativas simples. Debido a que la edad no tuvo distribución normal, se utilizan las medianas con el rango intercuartilar (RIC) correspondientes a los percentiles 25 y 75, con el propósito de expresar las medidas de tendencia central. Se analizaron grupos etarios divididos por décadas y usando puntos de corte para la edad definitorios de hitos de crecimiento y envejecimiento (niños, adultos jóvenes, adultos maduros y ancianos). Se usó la prueba χ^2 de Pearson para comparar las frecuencias de variables nominales cualitativas entre dos grupos, o para evaluar la homogeneidad en la distribución de dichas variables en tres o más grupos. Se usó la prueba t de Student para la comparación de variables cuantitativas de distribución normal y la prueba U de Mann-Whitney para la comparación de variables cuantitativas de distribución no paramétrica, ambas para dos grupos independientes.

Se provee la frecuencia cruda de mortalidad y se presenta la tasa de mortalidad anual estimada directamente a partir de los datos crudos (tasa de mortalidad cruda), así como la tasa de mortalidad ajustada por edad, debido a que la composición etaria de este grupo de sujetos fue

Cuadro 1. Lista de categorías y subcategorías de la CIE-10 relacionadas con enfermedad renal crónica utilizadas en este estudio para la codificación de los registros²²

Código CIE-10	Descripción
N18	Enfermedad renal crónica
N19	Enfermedad renal no especificada
E10.2	Diabetes mellitus 1 con complicaciones renales
E11.2	Diabetes mellitus 2 con complicaciones renales
E12.2	Diabetes mellitus asociada con desnutrición, con complicaciones renales
E13.2	Otras manifestaciones de diabetes mellitus especificadas, con complicaciones renales
E14.2	Diabetes mellitus no especificada, con complicaciones renales
I12	Enfermedad renal hipertensiva

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión.



en su mayor proporción de adultos jóvenes. También se calculó la proporción de muertes atribuibles a enfermedad renal crónica como causa básica que figura en los certificados de defunción (proporción relativa al total de las muertes para cada grupo etario).

La edad se recalculó con el dato de la fecha de nacimiento y la de defunción. Esta variable de “longitud de vida” o simplemente “longevidad”, se expresa en años y se le utiliza para los análisis actuariales de supervivencia. Así, para el análisis de longevidad se reporta la supervivencia; en el caso de este trabajo, se construyeron gráficas para la expresión de los análisis actuariales al usar el método de Kaplan-Meier, para de este modo evaluar la probabilidad de supervivencia durante la hospitalización, de acuerdo con la edad y el sexo. Las diferencias en la mortalidad en los análisis actuariales se compararon con la prueba de log-rank. El error alfa (valor de p) se calculó a dos colas y se le consideró significativo a partir de un valor $p < 0.05$. Para la realización de todos los cálculos, se usó el *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versión 20.0.

RESULTADOS

Para el lapso de 17 años fijado en esta investigación como límite temporal de análisis, se identificaron 8,825,292 certificados de defunción que incluían datos completos; en 4.8% de ellos (429,101 registros), la enfermedad renal crónica figuró como causa del deceso. Después de configurar la matriz unitaria de datos y de correlacionarla mediante identificación electrónica con los códigos de la CIE-10 detallados en el **Cuadro 1**, se encontró que –del total de registros en los que se consignó a la enfermedad renal crónica como causa del fallecimiento– en ~ 52% de ellos (219,510 registros) la enfermedad renal crónica no era concomitante con diabetes mellitus y que en ~ 48% de los casos (209,591 registros) la defunción podía válidamente atribuirse a la enfermedad renal crónica secundaria a diabetes mellitus (**Cuadro 2**).

buirse a la enfermedad renal crónica secundaria a diabetes mellitus (**Cuadro 2**).

Análisis de los resultados

Efecto de la enfermedad renal crónica relacionado con el sexo. Del análisis de los datos consignados en el **Cuadro 2**, puede inferirse que la prevalencia de la mortalidad por cualquier causa, ajustada por sexo, fue mayor para el masculino que para el femenino (55.8 vs 44.2%), al igual que la relativa a la mortalidad por enfermedad renal crónica no relacionada con diabetes mellitus (54.1 vs 45.9%). Esta relación comienza a invertirse al fijar la atención en la prevalencia de la mortalidad por enfermedad renal crónica secundaria a hipertensión arterial –que fue sólo ligeramente mayor en la población femenina (50.1%) que en la masculina (49.9%)–; esta inversión es todavía más significativa en el caso de la mortalidad derivada de la enfermedad renal crónica relacionada con cualquier causa (de 50.4% en las mujeres y de 49.6% en los hombres) y alcanza su punto máximo con la enfermedad renal crónica secundaria a diabetes mellitus, más letal en las mujeres que en los hombres, con prevalencias de mortalidad respectivas de 53.7 y 46.3%.

Efecto de la enfermedad renal crónica en las tasas de mortalidad. Al mismo tiempo que la base poblacional nacional experimentó un incremento de ~ 21% en el lapso de análisis prefijado (de 98.4 millones de habitantes en 1998 a 119.7 millones en 2014), en el mismo periodo se registró aumento de ~ 142% en la mortalidad por enfermedad renal crónica debida a cualquier causa (de 19,946 decesos en 1998 a 48,280 en 2014). Esto significa que la tasa cruda de mortalidad relacionada con cualquier causa de enfermedad renal crónica aumentó de ~ 20.3 a ~ 40.3 por cada 100,000 mexicanos desde el límite inicial hasta el límite final del periodo de 17 años analizado (**Figura 1A**); asimismo, la tasa

Cuadro 2. Frecuencias simples (prevalencias en cifras crudas) de mortalidad por todas las causas y mortalidad por diferentes tipos de enfermedad renal crónica

Causa del deceso	Individuos fallecidos por esta causa, n (%)	Edad promedio a la que ocurrió el deceso (años)	Proporción de fallecimientos ajustada por sexo (%)	
			Hombres	Mujeres
Cualquier causa	8,825,292 (100)	60.1	55.8	44.2
Todas las causas relacionadas con enfermedad renal crónica	429,101 (4.8)*	66.5	49.6	50.4
Enfermedad renal crónica secundaria a diabetes mellitus	209,591 (47.9)**	65.5	46.3	53.7
Enfermedad renal crónica no relacionada con diabetes mellitus	149,271 (34.8)**	64.7	54.1	45.9
Enfermedad renal crónica secundaria a hipertensión arterial	70,239 (16.4)**	67.3	49.9	50.1

Comprende los diferentes tipos de enfermedad renal crónica detectada en el transcurso de los 17 años fijados como lapso válido para el análisis; se indican también la edad promedio a la que ocurrió el deceso, los porcentajes relativos de los decesos imputables a los diferentes tipos de enfermedad renal crónica y las prevalencias relativas ajustadas por sexo.

* El porcentaje indica la proporción de decesos por enfermedad renal crónica respecto del número total de decesos por cualquier causa.

** Los porcentajes indican las respectivas proporciones de decesos por cada una de las tres presentaciones clínicas de la enfermedad renal crónica citadas en el cuadro respecto del número total de decesos atribuibles a todas las causas de mortalidad por enfermedad renal crónica.

de mortalidad por enfermedad renal crónica no asociada con diabetes mellitus aumentó ~ 33% (de 6.8 a 9.1 por cada 100,000 mexicanos de 1998 a 2004, **Figura 1B**), pero el incremento en la tasa de mortalidad por enfermedad renal crónica relacionada específicamente con diabetes mellitus fue mucho mayor (de ~ 118%), en una proporción que supone una variación, entre los límites del lapso estudiado, de 11.8 a 25.7 por cada 100,000 mexicanos (**Figura 1C**).

Efecto de la enfermedad renal crónica en la edad del deceso (análisis de supervivencia). Si bien las edades a las que ocurrieron los decesos por cualquier causa relacionada con enfermedad renal crónica o por enfermedad renal crónica asociada o no asociada con diabetes mellitus –según se muestra en el **Cuadro 2**–, son indicativas de la magnitud del efecto de la enfermedad renal crónica en México, tienen la desventaja de aludir sólo a promedios de edad. Sin embargo, al evaluar la distribución etaria de los decesos en

función de las medidas de tendencia central (RIC correspondiente a los percentiles 25 a 75), pudieron efectuarse diferentes análisis actuariales de supervivencia usando el método de Kaplan-Meier, con el fin de definir con mayor precisión las tendencias de supervivencia (y, correlativamente, de mortalidad), utilizando además la prueba de *log-rank* para acceder a un concepto más exacto de las diferencias estadísticas entre los diversos análisis actuariales efectuados.

Así, al contrastar la supervivencia referente a cualquier causa de muerte con la asociada con muerte por cualquier tipo de enfermedad renal crónica, se observó que el primer tipo de deceso ocurrió a la edad promedio de 60.1 años, y el segundo a la de 66.5 años. No obstante, como se muestra en la **Figura 2**, en el lapso comprendido entre estas dos edades > 40% de los individuos había fallecido ya (y < 60% supervivido), independientemente de que la causa de su deceso haya sido o no cualquiera

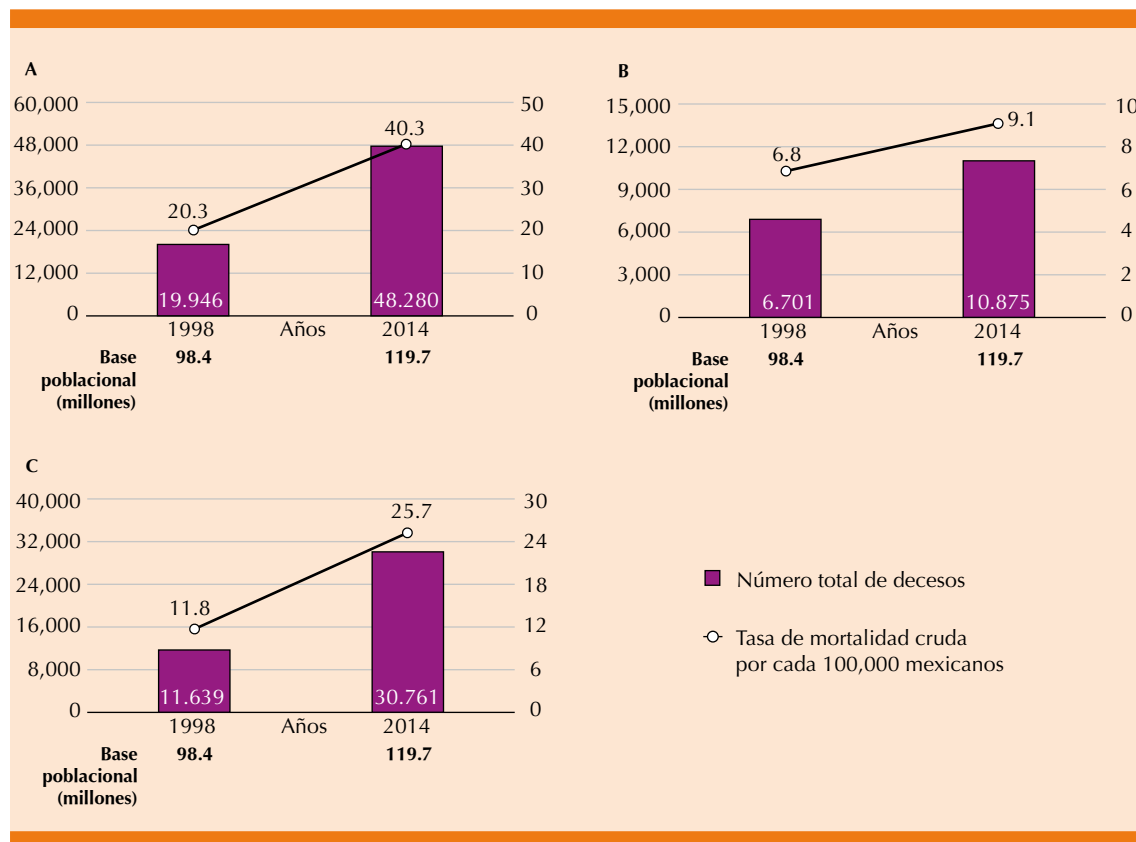


Figura 1. Variación, durante el lapso de 17 años analizado, en las tasas de mortalidad por enfermedad renal crónica asociada con cualquier causa y de enfermedad renal crónica relacionada o no con diabetes mellitus. **A.** Mortalidad por enfermedad renal crónica asociada con cualquier causa. Códigos N18, N19, E10.2, E11.2, E12.2, E13.2, E14.2 e I12. **B.** Mortalidad por enfermedad renal crónica no relacionada con diabetes mellitus. Códigos N18, N19 e I12. **C.** Mortalidad por enfermedad renal crónica relacionada específicamente con diabetes mellitus. Códigos E10.2, E11.2, E12.2, E13.2 y E14.2. ERC: enfermedad renal crónica; DM: diabetes mellitus. El significado de cada uno de los códigos aquí citados se describe en el **Cuadro 1**.

de las causas relacionadas con enfermedad renal crónica, y que – pese a que ambas curvas se crucen a los ~ 70 años de edad, coincidiendo con el deceso de ~ 50% de individuos, sea o no por enfermedad renal crónica– a partir de este punto las curvas comienzan a separarse, para indicar que la existencia de enfermedad renal crónica acorta la supervivencia, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$ respecto del valor de $p < 0.05$ preestipulado), puesto que –por ejemplo–, a la edad de ~ 80 años, ~ 70%

de los individuos ha fallecido por cualquier causa, en tanto que la muerte de ~ 80% ha sido el resultado directo de las complicaciones de la enfermedad renal crónica.

Asimismo, la curva de mortalidad por cualquier causa y la curva de mortalidad por enfermedad renal crónica no relacionada con diabetes mellitus se entrecruzan a los ~ 80 años de edad (punto en el que poco más de ~ 70% de los individuos ha fallecido por una u otra causa; **Figura 2B**);

aunque en una proporción menor que en el caso anteriormente descrito, la diferencia entre estas dos curvas es también significativa ($p < 0.001$), debido a que, por ejemplo, a los ~ 40 años de edad, ha fallecido por cualquier causa ~ 20% de los individuos y por enfermedad renal crónica no relacionada con diabetes mellitus ~ 15%, en tanto que a los ~ 60 años de edad ha muerto ~ 40% por cualquier causa, y a esa misma edad el deceso se ha producido en ~ 30% como resultado de la enfermedad renal crónica no relacionada con diabetes mellitus.

El análisis arroja resultados totalmente distintos respecto a la mortalidad inferida por la enfermedad renal crónica relacionada directamente con diabetes mellitus (**Figura 2C**). En este caso, las curvas de mortalidad por cualquier causa y mortalidad por enfermedad renal crónica secundaria a diabetes mellitus se entrecruzan a los ~ 65 años de edad con proporción equiparable de decesos en el punto de cruce (~ 50%), pese a lo cual, a partir de ese punto, la existencia de enfermedad renal crónica directamente relacionada con diabetes mellitus acorta de forma significativa la supervivencia ($p < 0.001$), lo que resulta en que, por ejemplo, a los ~ 70 años de edad, ~ 55% haya fallecido por cualquier causa y ~ 65% por complicaciones de la enfermedad renal crónica secundaria a diabetes mellitus, y que a los ~ 80 años de edad, ~ 70 de los decesos haya ocurrido por cualquier causa y ~ 85% deba válidamente imputarse a la enfermedad renal crónica relacionada con diabetes mellitus.

DISCUSIÓN

En este estudio fue posible utilizar la minería de datos como método de análisis, en la medida en la que pudo tomarse como base una muestra total amplia con cobertura nacional de ~ 9 millones de datos, correspondientes a certificados de defunción almacenados históricamente por la Dirección General de Información en Salud

en México durante 17 años; a partir de esta base “cruda” pudo configurarse una matriz unitaria cuyo análisis, por medio de diferentes métodos estadísticos, permitió la identificación de información significativa acerca del efecto en la República Mexicana de la enfermedad renal crónica secundaria a diabetes mellitus, sin descartar la mención de otras causas de mortalidad por enfermedad renal crónica no relacionada con diabetes mellitus, entre ellas la nefropatía hipertensiva.¹⁸⁻²⁰

Si bien una de las diferencias más significativas entre este estudio y los previamente publicados estriba en su cobertura nacional y en la clara definición nosológica de las entidades médicas en él analizadas, esta investigación exhibe otras diferencias respecto de los resultados de estudios previos. No obstante que este estudio se enfocó en una cobertura nacional, sin detallar las diferencias regionales entre las variables analizadas, tiene como fortaleza haber generado información objetiva acerca de un contexto espaciotemporal bien delimitado (17 años de datos recabados en un país en particular: México), sin necesidad de extrapolar a regiones más amplias los resultados correspondientes particularmente a un solo contexto, tal y como ocurre, por ejemplo, con reportes previos en los que los resultados de estudios elaborados en países sajones se generalizan a regiones con características socioculturales y socioeconómicas señaladamente distintas de las inherentes a la biogeografía sajona.^{3,8-10}

En relación con los estudios previos en el territorio nacional de México, o en algunas de sus regiones, Rodríguez encontró en 2013 una prevalencia nacional de nefropatía hipertensiva de 18 a 25%, no significativamente distinta de la identificada en este trabajo (16.4%).⁷ Respecto de un ámbito de estudio local (la Ciudad de México), Méndez reportó en 2010 una prevalencia cruda de enfermedad renal crónica secundaria a

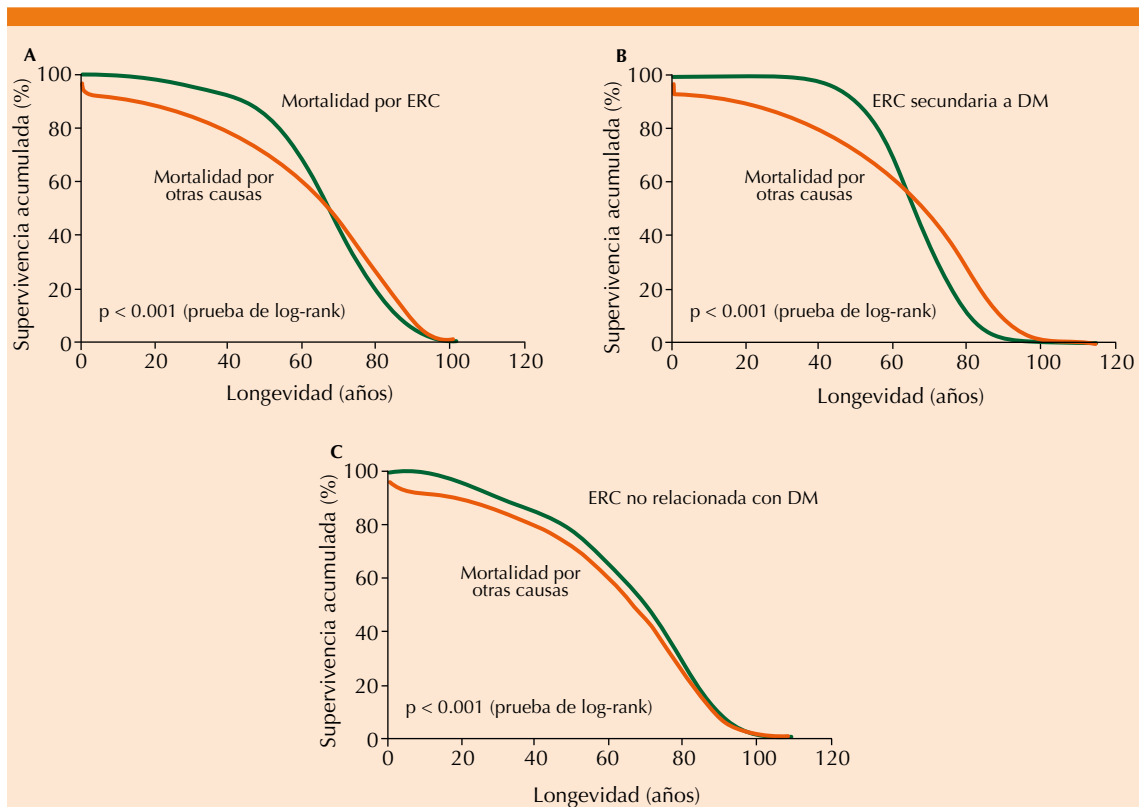


Figura 2. Resultados del análisis actuarial de supervivencia, referentes a la mortalidad por cualquier causa y a la mortalidad por enfermedad renal crónica relacionada o no con diabetes mellitus, utilizando el método de Kaplan-Meier y la prueba de *log-rank* para determinar el significado estadístico de las diferentes comparaciones. **A.** Cualquier causa de muerte vs mortalidad por enfermedad renal crónica asociada con cualquier causa. Códigos N18, N19, E10.2, E11.2, E12.2, E13.2, E14.2 e I12. **B.** Cualquier causa de muerte vs mortalidad por enfermedad renal crónica no relacionada con diabetes mellitus. Códigos N18, N19 e I12. **C.** Cualquier causa de muerte vs mortalidad por enfermedad renal crónica relacionada específicamente con diabetes mellitus. Códigos E10.2, E11.2, E12.2, E13.2 y E14.2.

ERC: enfermedad renal crónica; DM: diabetes mellitus. El significado de cada uno de los códigos aquí citados se describe en el **Cuadro 1**.

diabetes mellitus de 48.5%, muy semejante a la detectada en este trabajo, de 47.9% para el total de la República,⁶ al mismo tiempo que Lozano en 2013 comunicó incremento de 393% en las tasas mexicanas de morbilidad (y mortalidad agregada: morbilidad-mortalidad) de enfermedad renal crónica entre 1990 y 2010, mientras que en este estudio se encontró aumento en la tasa de mortalidad (sin morbilidad agregada)

de 142% en el lapso comprendido entre 1998 y 2014.¹⁷

En este estudio, se encontró mayor prevalencia cruda de mortalidad por enfermedad renal crónica no relacionada con diabetes mellitus, respecto de la específicamente derivada de la diabetes mellitus (52 vs 48%); sin embargo, el efecto de la enfermedad renal crónica asociada

con diabetes mellitus es lo suficientemente significativo como para considerarlo seriamente: involucra prevalencias de mortalidad que afectan principalmente a la población femenina respecto de la masculina (53.7 vs 46.3%), se relaciona con incremento en las tasas de mortalidad de hasta 118% (más de lo doble), e involucra el acortamiento de ~ 12.5 años en la esperanza de vida de la población femenina y de ~ 7.5 años en la población masculina.²³

El conocimiento de estos conceptos motiva a la implementación y optimización de estrategias de manejo de la enfermedad renal crónica dirigidas a todos los niveles de atención sanitaria en México, todos los grados clínicos de enfermedad renal crónica y todos los tipos de prevención (primaria, secundaria, terciaria). El primer nivel de atención es crítico porque constituye el filtro más elemental para la puesta en práctica de las estrategias de prevención primaria. En este primer nivel, resulta decisiva la optimización de las estrategias de prevención dirigidas a:²⁴⁻²⁶

- La educación para la salud (desarrollo de mecanismos eficaces de información y educación que promuevan la cultura del autocuidado en la comunidad).
- La promoción de hábitos dietarios sanos (destinados no sólo al control del aporte calórico y proteínico o a la restricción dietaria de sodio y de potasio, sino también al tratamiento oportuno de la anemia y el control óptimo del peso corporal, apoyados por estrategias de retraso de las alteraciones lipídicas o electrolíticas).
- La prevención y el control tempranos y oportunos de los factores de riesgo cardiovascular, enfocados principalmente en los grupos etarios más susceptibles para el inicio o aparición de la enfermedad renal crónica (> 60 años).

- Las estrategias para un control más estricto de la glucemia y las cifras de presión arterial.
- La prevención de la hiperfiltración mediante (si es necesario) un tratamiento farmacológico basado en dosis bajas de antagonistas de los receptores de la angiotensina de tipo II (ARA-II) o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).
- La racionalización para la prescripción prudente de fármacos potencialmente nefrotóxicos (por ejemplo, aminoglucósidos y antiinflamatorios no esteroides [AINE]).

Estas estrategias –útiles para la prevención primaria– lo son también para los otros dos niveles de prevención; sin menoscabo de ellas, en el nivel de prevención secundaria son fundamentales:^{24,25} el diagnóstico temprano de enfermedad renal crónica y el monitoreo sistemático y continuo de cada paciente, un mejor control de los factores que –como se ha visto en el desarrollo de este estudio– influyen en la progresión de la enfermedad renal crónica, principalmente la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, además de la administración racional de fármacos eficaces y de medidas dietarias y relacionadas con la actividad física para el retraso en la progresión de la enfermedad renal crónica (sobre todo, la progresión hacia la necesidad de diálisis) y para la mejoría de la calidad de vida del paciente.

Objetivo idóneo de la prevención terciaria lo es la mejoría de la calidad de vida del paciente tratado mediante diálisis o trasplante renal, basada en la mejor relación posible entre eficacia y costo.²⁵

CONCLUSIONES

La metodología de análisis basada en los procedimientos de la minería de datos es una herramienta valiosa para la evaluación de bases



de datos amplias, porque permite la generación de información significativa y la postulación de conocimientos útiles que pueden válidamente servir de base para la toma de decisiones y la articulación e implementación de estrategias de respuesta a los problemas analizados.

La prevalencia y las tasas de mortalidad referentes a la enfermedad renal crónica –principalmente de la asociada directamente con la diabetes mellitus– se han duplicado en el transcurso de las dos últimas décadas, con un efecto particularmente devastador entre la población femenina, no obstante que las complicaciones de esta enfermedad disminuyen significativamente la supervivencia (esperanza de vida) de mujeres y de hombres.

Debido a lo anterior, resulta indispensable la implementación y la optimización de las estrategias de manejo en todos los niveles de atención sanitaria en México, en todos los grados clínicos de enfermedad renal crónica y en todos los tipos de prevención, siendo decisivos respecto a la prevención primaria e insoslayables en la secundaria y en la terciaria.

REFERENCIAS

1. Levey AS, Eckardt KW, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089-100.
2. Espinosa-Cuevas MA. Enfermedad renal. *Gac Méd Méx* 2016;152(Supl 1):90-6.
3. Flores JC. Enfermedad renal crónica: epidemiología y factores de riesgo. *Rev Med Clin Condes* 2010;21(4):502-7.
4. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Aten Primaria* 2014;46(9):501-19.
5. Landray MJ, Emberson JR, Blackwell L, et al. Prediction of ESRD and death among people with CKD: The Chronic Renal Impairment in Birmingham (CRIB) Prospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2010;56(6):1082-94.
6. Méndez-Durán A, Méndez-Bueno F, Tapia-Yáñez T, et al. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Dial Traspl* 2010;31(1):7-11.
7. Rodríguez-Hernández JM, González-Nájera R, Albavera-Hernández C. Comportamiento de la mortalidad por enfermedad renal crónica hipertensiva en la República Mexicana entre 1998-2009: un problema creciente. *Gac Méd Méx* 2013;149:152-60.
8. Schieppati A, Remuzzi G. Chronic renal diseases as a public health problem: epidemiology, social, and economic implications. *Kidney International* 2005;68(Suppl 98):S7-10.
9. Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID). Avances: la OMS reconoce la enfermedad renal crónica (ERC) de las comunidades agrícolas de El Salvador como un problema de salud pública. Disponible: <http://www.aecid.sv/?s=oms+152>; consultado: junio 29, 2017.
10. Organización Panamericana de la Salud (OPS), Organización Mundial de la Salud (OMS), Sociedad Latinoamericana de Nefrología (SLN). La OPS/OMS y la Sociedad Latinoamericana de Nefrología llaman a prevenir la enfermedad renal y a mejorar el acceso al tratamiento. Disponible: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10542%3A2015opsomsociedadlatinoamericananefrologiaenfermedadrenalmejo; consultado: julio 19, 2017.
11. Alegre-Díaz J, Herrington W, López-Cervantes M, et al. Diabetes and cause-specific mortality in Mexico City. *N Engl J Med* 2016;375:1961-71.
12. Franco-Marina F, Tirado-Gómez LL, Venado-Estrada A, et al. Una estimación indirecta de las desigualdades actuales y futuras en la frecuencia de la enfermedad renal crónica terminal en México. *Salud Púb Méx* 2011;53(4):S506-15.
13. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among US adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:180-8.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Chronic Kidney Disease Fact Sheet, 2017. Disponible: https://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/kidney_factsheet.pdf; consultado: junio 30, 2017.
15. Obrador GT, García-García G, Villa AR, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) Mexico and comparison with KEEP US. *Kidney Int* 2010;77 (Suppl 116):S2-8.
16. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-128.
17. Lozano R, Gómez-Dantés H, Garrido-Latorre F, et al. La carga de enfermedad, lesiones, factores de riesgo y desafíos para el sistema de salud en México. *Salud Púb Méx* 2013;55(6):580-94.
18. Sinnexus, Informática Estratégica. Data mining (minería de datos). Disponible: <http://www.sinnexus.com/business-intelligence/datamining.aspx>; consultado: junio 14, 2017.
19. Molina-Félix LC; Universitat Oberta de Catalunya. Data mining: torturant les dades fins que confessin. Disponible: <http://www.uoc.edu/web/cat/art/uoc/molina1102/molina1102.pdf>; consultado: julio 05, 2017.

20. Aluja T. La minería de datos, entre la estadística y la inteligencia artificial. *Qüestiió* 2001;25(3): 479-98.
21. Secretaría de Salud (México), Dirección General de Información en Salud (DGIS). Bases de datos sobre defunciones. Disponible: http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/std_defunciones_gobmx.html; consultado: julio 03, 2017.
22. CIE.org. Lista de categorías y subcategorías de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Décima Revisión (CIE-10). Disponible: <http://cie10.org/Descargas/CIE10-ES%20MAS.pdf>; consultado: julio 03, 2017.
23. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI). Esperanza de vida. Disponible: <http://cuentame.inegi.org.mx/poblacion/esperanza.aspx?tema=P>; consultado: julio 09, 2017.
24. Alemano G, Celia E, Cusumano AM, et al. Guía de práctica clínica sobre prevención y detección precoz de la enfermedad renal crónica en adultos en el primer nivel de atención. Ministerio de Salud de la Nación, Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica, Dirección de Calidad de los Servicios de Salud, Argentina, 2010.
25. Ministerio de Salud y Deportes (MSyD), Programa Nacional de Salud Renal. Programa de Prevención y Control de Enfermedades Renales. MSyD, La Paz (Bo), 2008.
26. Ávila-Saldívar MN. Enfermedad renal crónica: prevención y detección temprana en el primer nivel de atención. *Med Int Méx* 2013;29:148-53.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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





Efecto de la administración de vitamina K en las complicaciones asociadas con enfermedad hepática crónica terminal

Effect of the administration of vitamin K on the complications associated with end stage liver disease.

Roberto Álvarez-Saucedo,¹ Adrián Santoyo-Sánchez,² Francisco Galván-Flores,¹ Miguel Ángel Álvarez-Espinoza,¹ Raymundo Durán-Guzmán,¹ Mario Salcedo-Roldán,¹ Christian Ramos-Peña^{1,2}

Resumen

ANTECEDENTES: La administración de vitamina K se restringe a situaciones, como antídoto de los antagonistas de vitamina K y enfermedad hemorrágica del recién nacido, pero debido a su papel en la hemostasia, su administración se ha extendido al tratamiento de otras enfermedades, como la enfermedad hepática crónica.

OBJETIVO: Identificar la eficacia de adicionar vitamina K al tratamiento de los pacientes con insuficiencia hepática terminal con algún estado de descompensación.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio de casos y controles retrospectivo realizado en el periodo 2016-2017 en pacientes con enfermedad hepática crónica estadio Child-Pugh C durante un episodio de descompensación. La vitamina K (bisulfito sódico de menadiona) se administró a dosis de 10 mg vía intramuscular cada 12 h durante tres días.

RESULTADOS: Se estudiaron 60 pacientes, 30 recibieron vitamina K, en caso de un evento hemorrágico se administró en conjunto terapia de sustitución con plasma fresco congelado y crioprecipitados. La media de edad fue de 60 (25-86) años, todos los casos eran del género masculino. La principal causa de complicación fue la hemorragia (85%). Cinco casos (8.3%) fallecieron por reactivación de la hemorragia. Administrar vitamina K no acortó las pruebas de coagulación (TP, TTPa, INR) ni mostró beneficio en la mortalidad. Sólo la trombosis como la encefalopatía mostró asociación con la mortalidad.

CONCLUSIÓN: La adición de vitamina K no influye en las complicaciones en pacientes con enfermedad hepática terminal.

PALABRAS CLAVE: Vitamina K; enfermedad hepática crónica; insuficiencia hepática; hemorragia.

Abstract

BACKGROUND: The administration of vitamin K are restricted to situations such as an antidote for vitamin K antagonists and hemorrhagic disease of the newborn, but due to its role in hemostasis, its use has been extended to other diseases, such as terminal chronic liver disease.

OBJECTIVE: To identify the efficacy of adding vitamin K to the management of patients with terminal hepatic insufficiency with some state of decompensation.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective case-control study was done between 2016-2017 in patients with Child-Pugh C chronic liver disease during an episode of decompensation. Vitamin K (menadione sodium bisulfite) was administered at a dose of 10 mg intramuscular every 12 h for three days.

RESULTS: A total of 60 patients were studied, 30 received vitamin K, in the case of a hemorrhagic event, replacement therapy with fresh frozen plasma and cryoprecipitates were administered together. The mean age was 60 (25-86) years; all were male. Hemorrhage (85%) was the main cause of complication. Five cases (8.3%) died due to reactivation of the hemorrhage. The administration of vitamin K did not shorten the coagulation tests (TP, aPTT, INR) nor showed a mortality benefit. Only thrombosis such as encephalopathy showed an association on mortality.

CONCLUSION: The addition of vitamin K does not influence the complications in patients with terminal liver disease.

KEYWORDS: Vitamin K; Chronic liver disease; Hepatic insufficiency; Hemorrhage.

¹ Departamento de Medicina Interna, Hospital General de Cuautitlán, Estado de México.

² Servicio de Hematología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: enero 2018

Aceptado: marzo 2018

Correspondencia

Roberto Álvarez Saucedo
leukemichop@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Álvarez-Saucedo R, Santoyo-Sánchez A, Galván-Flores F, Álvarez-Espinoza MA y col. Efecto de la administración de vitamina K en las complicaciones asociadas con enfermedad hepática crónica terminal. Med Int Méx. 2018 julio-agosto;34(4):551-556.
DOI: <https://10.24245/mim.v34i4.1898>

ANTECEDENTES

Las complicaciones hemorrágicas son las principales causas de muerte en pacientes con cirrosis hepática.¹ Su causa es múltiple, la disminución de la síntesis de factores de coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX, X) y el incremento en la actividad fibrinolítica son los principales factores.^{2,3} Otras situaciones que contribuyen al riesgo hemorrágico son los trastornos de la funcionalidad plaquetaria (trombocitopenia o trombocitopatía), al igual que la asociación de factores de riesgo, como la insuficiencia renal o un proceso infeccioso activo.⁴ Debido a que la síntesis de una gran cantidad de proteínas relacionadas con la coagulación es puramente hepática, diversas escalas han utilizado las pruebas de coagulación (tiempo de protrombina o INR, para puntaje Child-Pugh y MELD [*Model for End-stage Liver Disease*], respectivamente) no sólo para identificar los casos con riesgo elevado de muerte, sino para identificar los casos que requieren un trasplante hepático de manera prioritaria.^{5,6} Desde su incorporación en 2002, MELD se mantuvo sin modificaciones significativas, pero en 2016 se incorporó al modelo el valor de sodio, lo que permitió identificar de manera aún más eficaz a los pacientes que requieren un trasplante de manera prioritaria.^{7,8} Otros puntajes han incluido otros parámetros, como el conteo plaquetario (puntaje APRI), que es de gran utilidad, en especial, por poder predictivo de la existencia de cirrosis secundaria a hepatitis C.^{9,10}

Son diversas las causas que pueden descompensar al paciente con insuficiencia hepática crónica, las más comunes son la peritonitis bacteriana espontánea, el síndrome hepatorenal y la ruptura de várices esofágicas.¹¹ Debido a la elevada mortalidad y a los escasos resultados obtenidos con las diferentes estrategias, el tratamiento requiere individualizarse debido al riesgo de complicaciones secundarias, como la resistencia bacteriana con la administración

de antibióticos profilácticos o el desequilibrio hidroelectrolítico en el caso de la hipertensión portal o el síndrome hepatorenal.¹² El manejo de la hemorragia es, en general, mediante el soporte de plasma fresco congelado, pero cada vez es más la experiencia que se tiene con nuevos fármacos, como los concentrados protrombínicos o los agentes antifibrinolíticos.¹³ Esta estrategia se ha estandarizado cada vez más personalizando el tratamiento, en especial para el monitoreo intraoperatorio mediante tromboelastograma o la tromboelastometría rotacional.^{14,15} Entre las principales recomendaciones para el control de la hemorragia de un paciente cirrótico se incluye la combinación de diversos fármacos en conjunto con componentes sanguíneos (plasma fresco congelado, crioprecipitados, plaquetas, factor VIIa recombinante, antifibrinolíticos o concentrados de complejo protrombínico),¹⁶ a pesar de esto la vitamina K se ha considerado también parte del manejo de un paciente cirrótico, pero hasta el momento la evidencia de su eficacia es escasa.¹⁷

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de casos y controles retrospectivo de pacientes con insuficiencia hepática crónica de causa alcohólica con estadio Child-Pugh C y que cursaran con descompensación secundaria a hemorragia variceal, trombosis, encefalopatía hepática (grado III/IV) o peritonitis bacteriana espontánea; atendidos en el Hospital General de Cuautitlán durante el periodo comprendido entre enero de 2016 y julio de 2017.

A todos los casos que ingresaron por un evento hemorrágico se les administró, en conjunto, soporte transfusional con plasma fresco congelado, aféresis plaquetaria sólo en caso de cuentas menores a $50 \times 10^3/\text{mL}$, plaquetas y crioprecipitados en caso de fibrinógeno $\leq 200 \text{ mg/dL}$.

Los pacientes que recibieron vitamina K (bisulfito sódico de menadiona) por decisión del médico



tratante se consideraron casos, la dosis en todos los casos fue de 10 mg administrados vía intramuscular cada 12 h por un total de tres días.

Análisis estadístico

Se utilizó el programa estadístico IBM SPSS versión 20.0. La diferencia de medias de las pruebas de coagulación (tiempo de protrombina [TP], tiempo de tromboplastina parcial activada [TTPa] e INR) se realizó mediante la prueba t de Student, un valor de $p \leq 0.05$ (intervalo de confianza de 95%) se consideró diferencia significativa. Para la prueba de contraste de hipótesis de las diferentes variables (administración de vitamina K, hemorragia, trombosis o encefalopatía) sobre el riesgo de muerte se utilizó la prueba χ^2 . Para determinar la asociación de la administración de vitamina K con la aparición de las complicaciones (hemorragia, trombosis, encefalopatía) también se utilizó la prueba χ^2 .

RESULTADOS

De los 60 casos analizados, todos correspondieron al género masculino, con media de edad de 60 años (límites: 25-86). Al analizar los casos que recibieron vitamina K, la media de edad fue menor (55 vs 61 años), pero sin significación estadística ($p = 0.177$, IC95%).

Entre las causas de internamiento, 85% ($n = 51$) ingresó por hemorragia digestiva alta y el restante por causas no hemorrágicas (encefalopatía hepática o peritonitis bacteriana espontánea). La media de estancia hospitalaria fue de 4 días (intervalo de 2-8 días), fallecieron 5 casos (8.3%) durante el internamiento, la causa principal fue la reactivación de la hemorragia.

De acuerdo con las pruebas de hemostasia, la media de actividad del TP fue de 25 segundos (límites: 15-65), la media del TTPa fue de 58

segundos (límites: 26-156) y del INR fue de 2.08 (límites: 1.25-4.51). Al analizar de acuerdo con la administración de vitamina K, los pacientes que recibieron vitamina K tuvieron un TP más alargado al diagnóstico en comparación con el grupo control, esta diferencia fue significativa para el tiempo de protrombina (30 vs 21 segundos; $p = 0.001$, IC95%) y para el TTPa (71 vs 46 segundos, $p = 0.000$, IC95%). El alargamiento de las pruebas de hemostasia y su comportamiento de acuerdo con la adición de vitamina K se describe en el **Cuadro 1**.

Resultados del tratamiento

De los 60 pacientes, 50% ($n = 30$) recibió, en conjunto con el tratamiento, la administración intramuscular de vitamina K y 50% ($n = 30$) sólo se mantuvo con tratamiento de soporte. En caso de algún evento hemorrágico los dos grupos de pacientes se mantuvieron con soporte transfusional. Al analizar los días de hospitalización los pacientes que recibieron vitamina K mostraron mayor tiempo de hospitalización en comparación con el grupo control (5 vs 4 días, $p = 0.012$, IC95%), pero sin efecto en la mortalidad ($p = 0.500$, IC95%).

Al analizar el comportamiento de las pruebas de coagulación, la administración de vitamina K no modificó el comportamiento de las pruebas de coagulación, en todas las mediciones se mantuvieron prolongados (**Cuadro 1**). Ningún paciente que recibió vitamina K tuvo algún evento adverso significativo.

Asociación de las diferentes variables y la respuesta al tratamiento

Alrededor de 35% de los pacientes ($n = 21$) tuvo un nuevo evento hemorrágico durante su estancia sin ser la edad un factor significativo para la existencia de hemorragia ($p = 0.615$, IC95%). Sólo en 5% de los pacientes hubo un

Cuadro 1. Modificación de las pruebas de coagulación en los pacientes a los que se les administró vitamina K

	Diagnóstico			48 horas			72 horas		
	TP	INR	TTPa	TP	INR	TTPa	TP	INR	TTPa
Sin vitamina K	21.0	1.71	46.0	21.6	1.74	48.5	22.3	1.77	49.0
Con vitamina K	30.4	2.41	71.4	31.9	2.48	75.0	32.7	2.50	75.4
Valor p	0.010	0.000	0.000	0.001	0.001	0.000	0.001	0.001	0.000

TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada.

evento de trombosis ($n = 3$), la mayoría del grupo control ($n = 2$). En cuanto a la encefalopatía, se registró mayor mortalidad (alrededor de 12.9% de los casos, $n = 4$) en los pacientes con encefalopatía significativa (III/IV). A su vez, alrededor de 38.7% ($n = 12$) de los casos de encefalopatía tuvieron nuevamente un fenómeno hemorrágico. El efecto en la mortalidad de las principales complicaciones se describe en el **Cuadro 2**.

La adición de vitamina K no influyó en la mortalidad con mayor prevalencia de trombosis, pero sí se asoció con mayor cantidad de eventos hemorrágicos (**Cuadro 3**).

DISCUSIÓN

El grupo de pacientes al que se administró vitamina K mostró alteraciones pronunciadas en las pruebas de hemostasia desde su ingreso, previo a la administración del fármaco y durante la estancia hospitalaria en comparación con el grupo control (**Cuadro 1**), lo que sugiere que la adición de vitamina K no influye en la corrección de las pruebas de hemostasia; incluso, este grupo tuvo mayor número de eventos hemorrágicos en comparación con el grupo control ($p = 0.001$, OR: 8.5, IC95%: 2.3714-30.4668).

Al analizar el efecto de las diferentes variables en el riesgo de muerte (incluidos los casos que

Cuadro 2. Asociación de las diferentes variables con la mortalidad

Variable	Frecuencia (%)	Mortalidad (%)	Valor p (IC95%)
Hemorragia	21 (35)	03 (14.3)	0.227
Trombosis	03 (05)	02 (66.7)	0.016
Encefalopatía	31 (51)	04 (12.9)	0.019
Administración de vitamina K	30 (50)	03 (10.0)	0.500

Cuadro 3. Asociación de la administración de vitamina K con la supervivencia y complicaciones en pacientes con insuficiencia hepática crónica

Variable	Razón de momios (OR)	Valor de p	Intervalo de confianza 95%
Muerte	1.5556	0.645	0.2408-10.0495
Trombosis	0.4852	0.561	0.0414-5.6282
Hemorragia	8.565	0.001	2.3714-30.4668
Encefalopatía	1.1429	0.796	0.4149-3.1481



recibieron vitamina K), sólo la encefalopatía grado III/IV y la trombosis mostraron asociación significativa y la administración del fármaco analizado no influyó directamente en el riesgo de muerte ($p = 0.064$, OR: 1.55, IC95%: 0.2408-10.0495).

Estos resultados sugieren que la adición de vitamina K no implica un beneficio directo en los casos con complicaciones de la enfermedad hepática terminal, no modifica el comportamiento de las pruebas de hemostasia implicadas con factores dependientes de la vitamina K ni modifica el riesgo de muerte. No obstante, aún se necesitan estudios con distribución al azar que puedan identificar si existe beneficio en grupos específicos, como los pacientes con insuficiencia hepática colestásica o incluso de manera profiláctica. Este tipo de recomendaciones ya se han realizado en varias revisiones de expertos, la más reciente es de 2015 en la que aún no se dispone de ensayos con distribución al azar que establezcan claramente su beneficio.^{18,19} La evidencia disponible sugiere que para el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas en pacientes con insuficiencia hepática se requiere control mecánico de la hemorragia (somatostatina, terlipresina en conjunto con la ligadura variceal), así como adecuado soporte transfusional mediante componentes plasmáticos ya sea obtenidos por fraccionamiento (plasma fresco congelado, crioprecipitados) o sus derivados (factor VII recombinante, complejo protrombínico).^{12,20,21} Diversos autores sugieren el uso de estrategias profilácticas para la prevención de la hemorragia (principalmente beta-bloqueadores [carvedilol 6.5 mg dos veces al día], antibióticos y algunos fármacos vasoactivos), pero la administración de vitamina K no está considerada.²²⁻²⁵

Otra de las complicaciones descritas en este estudio es la trombosis (5%), la prevalencia fue ligeramente mayor que en otras series (suele variar en torno a 2.5%),²⁶ pero su existencia se asoció directamente con mortalidad. Al igual que la hemorragia, la causa de trombosis también es multifactorial, una de las

principales causas es la disminución de los anti-coagulantes naturales (proteína C y S) que también dependen de la vitamina K para su funcionamiento, otras causas menos frecuentes son la elevación compensatoria de otros factores de coagulación (FVIII y factor de Von Willebrand) o, incluso, la asociación con otros estados protrombóticos, como las enfermedades metabólicas (diabetes), infecciosas (hepatitis) o neoplásicas (hepatocarcinoma).²⁶⁻²⁹ Por último, recientemente se identificaron nuevas propiedades de la vitamina K más allá de la activación de los factores de coagulación, en especial en casos de hepatocarcinoma; desde hace más de una década se sabe que en las células de hepatocarcinoma existe pérdida de la actividad de diversas enzimas implicadas en el metabolismo de la vitamina K (gamma-glutamyl-carboxilasa) y la adición de análogos de la vitamina K retarda el crecimiento celular de las células tumorales mediante la inhibición de diversas proteínas con actividad de tirosina-cinasa.^{30,31} Debido a esta inactividad enzimática en las células tumorales diversos ensayos han utilizado la carboxilación anormal de la protrombina como marcador de progresión neoplásica, su utilidad como prueba de escrutinio aún es limitada.³²⁻³⁴

CONCLUSIÓN

El beneficio clínico de la administración de vitamina K en pacientes con enfermedad hepática terminal en estado de descompensación es limitado, pero se requieren ensayos con distribución al azar para sustentar esta afirmación.

REFERENCIAS

1. Ertel AE, Chang AL, Kim Y, Shah SA. Management of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. *Curr Prob Surg* 2016;53(8):366-395.
2. Lisman T, Stravitz RT. Rebalanced hemostasis in patients with acute liver failure. *Semin Thromb Hemost* 2015;41(5):468-473.
3. Lisman T, Leebeek FW. Hemostatic alteration in liver disease: a review on pathophysiology, clinical consequences and treatment. *Dig Surg* 2007;24(4):250-258.

4. Weeder PD, Porte RJ, Lisman T. Hemostasis in liver disease: implications of new concepts for perioperative management. *Transf Med Rev* 2014;28(3):107-113.
5. Reddy SS, Civan JM. From Child-Pugh to model for end-stage liver disease: deciding who needs a liver transplant. *Med Clin North Am* 2016;100(3):449-464.
6. Dogan S, Gurakar A. Liver transplantation update: 2014. *Euroasian J Hepatogastroenterol* 2015;5(2):98-106.
7. Kaira A, Weed JP, Biggins SW. Changing prioritization for transplantation: MELD-Na, hepatocellular carcinoma exceptions, and more. *Curr Opin Organ Transplant* 2016;21(2):120-126.
8. Machicao VI. Model for end-stage liver disease-sodium score: the evolution in the prioritization of liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2017;21(2):275-287.
9. El Serafy MA, Kassem AM, Omar H, Mahfouz MS, El Said El Raziky M. APRI test and hyaluronic acid as non-invasive diagnostic tools for post HCV post liver fibrosis: Systematic review and meta-analysis. *Arab J Gastroenterol* 2017;18(2):51-57.
10. Khan DA, Fatima-Tuz-Zuhra, Khan FA, Mubarak A. Evaluation of diagnostic accuracy of APRI for prediction of fibrosis in hepatitis C patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2008;20(4):122-126.
11. García-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites and spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis* 2016;34(4):382-386.
12. Poordad FF. Presentation and complications associated with cirrhosis of the liver. *Curr Med Res Opin* 2015;31(5):925-937.
13. Hartmann M, Szalai C, Saner FH. Hemostasis in liver transplantation: Pathophysiology, monitoring and treatment. *World J Gastroenterol* 2016;22(4):1541-1550.
14. Forkin KT, Colquhoun DA, Nemerqut ECM, Huffmyer JL. The coagulation profile of end-stage liver disease and considerations for intraoperative management. *Anesth Analg* 2018;126(1):46-61.
15. Fahrendorff M, Oliveri RS, Johansson P. The use of viscoelastic haemostatic assays in goal-directing treatment with allogeneic blood products - A systematic review and meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2017;25(1):39.
16. Shah NL, Intagliata NM, Northup PG, Argo CK, Caldwell SH. Procoagulant therapeutics in liver disease: a critique and clinical rationale. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11(11):675-682.
17. Martí-Carvajal AJ, Cortés-Jofre M, Martí-Peña AJ. Vitamin K for upper gastrointestinal bleeding in patients with liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16(3):CD004792.
18. Martí-Carvajal AJ, Solà I. Vitamin K for upper gastrointestinal bleeding in patients with acute or chronic liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 12;(9):CD004792.
19. Martí-Carvajal AJ, Solà I. Vitamin K for upper gastrointestinal bleeding in people with acute or chronic liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(6):CD004792.
20. Garbuzenko DV. Current approaches to the management of patients with liver cirrhosis who have acute esophageal variceal bleeding. *Curr Med Res Opin* 2016;32(3):467-475.
21. Biecker E. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding: diagnosis, prevention and management. *World J Gastroenterol* 2013;19(31):5035-5050.
22. Brunner F, Berziqotti A, Bosch J. Prevention and treatment of variceal haemorrhage in 2017; *Liver Int* 2017;37(S1):104-115.
23. Kravetz D. Prevention of recurrent esophageal variceal hemorrhage: review and current recommendations. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(S3):S318-S322.
24. Salim A, Malik K, Farooq MO, Butt U, Butt AK, Alam A. Early initiation of beta blockers following primary endoscopic therapy for bleeding of esophageal varices in cirrhotics. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2017;29(2):186-189.
25. Burza MA, Marschall HU, Napoleone L, Molinaro A. The 35 -years odyssey of betablockers in cirrhosis: any gender difference in sight? *Pharmacol Res* 2017;119:20-26.
26. Aggarwal A, Puri K, Lianqunsakul S. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhotic patients: systematic review. *World J Gastroenterol* 2014;20(19):5737-5745.
27. Ha NB, Regal RE. Anticoagulation in patients with cirrhosis: caught between a rock-liver and a hard place. *Ann Pharmacother* 2016;50(5):402-409.
28. Violi F, Corazza GR, Caldwell SH, Perticone F, Gatta A, Angelico M, et al. Portal vein thrombosis relevance on liver cirrhosis: Italian Venous Thrombotic Events Registry. *Intern Emerg Med* 2016;11(8):1059-1066.
29. Gîrleanu I, Trifan A, Cociocariu C, Singeap AM, et al. The risk of thrombotic events in patients with liver cirrhosis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2012;116(4):991-996.
30. Wang Z, Wang M, Finn F, Carr BI. The growth inhibitory effects of vitamins K and their actions on gene expression. *Hepatology* 1995;22(3):876-82.
31. Carr BI, Wang Z, Kar S. K vitamins, PTP antagonism, and cell growth arrest. *J Cell Physiol* 2002;193(3):263-274.
32. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Yama T, et al. Differences in the impact of prognostic factors for hepatocellular carcinoma over time. *Cancer Sci* 2017;108(12):2438-2444.
33. Meguro M, Mizuguchi T, Nishidate T, Okita K, et al. Prognostic roles of preoperative α -fetoprotein and des- γ -carboxy prothrombin in hepatocellular carcinoma patients. *World J Gastroenterol* 2015;21(16):4933-4945.
34. Li B, Li B, Guo T, Sun Z, Li X, Li X, et al. Artificial neural network models for early diagnosis of hepatocellular carcinoma using serum levels of α -fetoprotein, α -fetoprotein-L3, des- γ -carboxy prothrombin, and Golgi protein 73. *Oncotarget* 2017;17;8(46):80521-80530.

Su eficacia sigue intacta...

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

El estándar
de oro en
epilepsia



Italmex
P H A R M A



fenidantoin-S®
fenitoína sódica



Asociación entre la severidad de la depresión y el apego al primer esquema de tratamiento antirretroviral

Association of depression severity with adherence to the first scheme of antiretroviral treatment.

Marco Antonio López-Hernández, Patricia Montoya-Escutia

Resumen

OBJETIVO: Comparar el índice de apego a la terapia antirretroviral de primera línea en pacientes con trastornos depresivos vs pacientes sin depresión.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio prospectivo efectuado de enero a junio de 2016 en el que se evaluaron pacientes de las clínicas de VIH del Hospital General Regional núm. 1 del IMSS y del Hospital General Tacuba, en tratamiento antirretroviral con un primer esquema, iniciado hacía más de seis meses; se excluyeron los pacientes con trastornos neurológicos diferentes a depresión, pacientes con diagnóstico, tratamiento previo de depresión o ambos. Los pacientes respondieron el cuestionario de Beck de depresión y la escala SMAQ de apego.

RESULTADOS: Se evaluaron 180 pacientes con un primer esquema de tratamiento antirretroviral, se encontró que 126 (70%) pacientes no tenían depresión, 36 (20%) tenían depresión, 15 (8.3%) depresión moderada y 3 (1.7%) depresión severa. La falta de apego se observó en 15.8% de los pacientes sin depresión *versus* 55.5% de los pacientes con depresión ($p = 0.01$). El apego de los pacientes con depresión fue inversamente proporcional a la severidad de la misma. Respecto a la carga viral bajo el límite de supresión (< 40 copias/mL) en los pacientes sin depresión se observó mayor proporción de pacientes con carga viral superior a 40 copias/mL: 17.4 vs 15.87%, considerados sin apego por el cuestionario SMAQ.

CONCLUSIONES: El apego disminuye con la severidad de la depresión en los pacientes, lo que pone en riesgo la eficacia del tratamiento antirretroviral.

PALABRAS CLAVE: Terapia antirretroviral; depresión; VIH.

Abstract

OBJECTIVE: To compare the rate of adherence to antiretroviral therapy in the first line in patients with depressive disorders vs those without depression.

MATERIAL AND METHOD: A prospective study was done from January to June 2016 in patients from the HIV clinics of the Regional General Hospital No. 1 of IMSS, and the General Hospital Tacuba, in antiretroviral treatment with a first scheme, started more than six months ago, excluding patients with neurological disorders, different from depression, patients with diagnosis and/or previous treatment of depression. Patients answered the Beck questionnaire for depression and the SMAQ scale for adherence.

RESULTS: 180 patients were evaluated with a first antiretroviral treatment regimen. It was found that 126 (70%) patients did not present depression, 36 (20%) presented depression, 15 (8.3%) presented moderate depression and 3 (1.7%) presented severe depression. Non-adherence was observed in 15.8% of patients without depression *versus* 55.5% of patients with depression ($p = 0.01$). The adherence of patients with depression was inversely proportional to the severity of the same. Regarding the viral load under the limit of suppression (< 40 copies/mL) in patients without depression, a higher proportion of patients with a viral load higher than 40 copies/mL was observed: 17.4% vs 15.8%, considered non-adherent by the SMAQ questionnaire.

CONCLUSIONS: Adherence decreases with the severity of depression in patients, putting the effectiveness of antiretroviral treatment at risk.

KEYWORDS: Antiretroviral therapy; Depression; HIV.

Clínica de VIH, Hospital General Regional núm. 1 Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro, IMSS, Ciudad de México.

Recibido: enero 2018

Aceptado: marzo 2018

Correspondencia

Marco Antonio López Hernández
niklaus2003@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

López-Hernández MA, Montoya-Escutia P. Asociación entre la severidad de la depresión y el apego al primer esquema de tratamiento antirretroviral. Med Int Méx. 2018 julio-agosto;34(4):557-560.
DOI: <https://10.24245/mim.v34i4.1828>

ANTECEDENTES

La terapia antirretroviral reduce la morbilidad y mortalidad relacionadas con la infección por VIH, reduce la carga viral y la transmisión de la infección por VIH y puede modificar las conductas de riesgo de los pacientes con infección por VIH.¹⁻⁹ La expansión de la terapia antirretroviral en países de recursos limitados ha ocurrido en la última década.

Para conseguir éxito terapéutico en el tratamiento anti-VIH se necesita apego al tratamiento superior a 95%⁸ y para lograr ese nivel de apego se necesita la absoluta colaboración del paciente.¹⁰

El estilo de vida influye significativamente en la depresión y ambas influyen en el apego a la terapia antirretroviral. Las intervenciones que minimizan las interrupciones en el estilo de vida de los pacientes y ligan el apego a las actividades diarias del paciente pueden ser útiles para los pacientes con VIH que sufren depresión y problemas de apego a la terapia antirretroviral.¹¹

Las creencias, actitudes y prejuicios de los pacientes respecto a la medicación, la enfermedad y el equipo médico-asistencial son factores categóricos a la hora de aceptar el tratamiento y seguirlo de forma correcta. La capacidad del paciente para comprender la relación entre apego y resistencia a la medicación también ha mostrado predecir mejor apego.¹²⁻¹⁵

Aportar información es una condición necesaria pero insuficiente para que los pacientes sigan el tratamiento de manera adecuada. La comorbilidad con trastornos psiquiátricos juega un papel clave en el cumplimiento del tratamiento. Por ejemplo, en los primeros años de la epidemia la depresión era considerada con frecuencia una reacción emocional esperable, en consecuencia, como en muchas otras enfermedades crónicas, era subdiagnosticada y, por tanto, subtratada.

Existe evidencia de que el tratamiento de la depresión se vincula con mejor apego al tratamiento y de que la asociación mal apego y depresión se ha relacionado con mayor mortalidad. Debido a la elevada prevalencia de los trastornos psiquiátrico-psicológicos en las personas que viven con VIH es necesario considerar la intervención psicológica y psiquiátrica como parte importante de la asistencia habitual.

El objetivo de este artículo es comparar el índice de apego a la terapia antirretroviral de primera línea en pacientes con trastornos depresivos vs pacientes sin depresión.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo en el que de enero a junio de 2016 se evaluaron pacientes de las clínicas de VIH del Hospital General Regional núm. 1 del IMSS y del Hospital General Tacuba del ISSSTE, en tratamiento antirretroviral con un primer esquema, iniciado hacía más de seis meses; se excluyeron los pacientes con trastornos neurológicos diferentes a depresión, pacientes con diagnóstico, tratamiento previo de depresión o ambos. Los pacientes respondieron el cuestionario de Beck de depresión y la escala SMAQ de apego.

Los criterios de inclusión fueron: edad mayor de 18 años, pacientes con más de seis meses con tratamiento antirretroviral. Los criterios de exclusión fueron: pacientes experimentados a más de un esquema de tratamiento antirretroviral, pacientes con resistencia primaria documentada, pacientes con trastornos neurológicos diferentes a depresión.

Análisis estadístico

Se calculó una muestra de 197 pacientes para un intervalo de confianza de 90% y un error de 5%. Se realizó comparación mediante la prueba t de Student de los índices de apego determinados



mediante el índice SMAQ en los pacientes en primera línea de tratamiento antirretroviral con depresión vs pacientes sin depresión. Se consideró significativo un valor $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se evaluaron 180 pacientes con un primer esquema de tratamiento antirretroviral, se encontró que 126 (70%) pacientes no tenían depresión, 36 (20%) tenían depresión, 15 (8.3%) tenían depresión moderada y 3 (1.7%) depresión severa (Figura 1). El no apego se observó en 15.8% (n = 20) de los pacientes sin depresión *versus* 55.5% (n = 30) de los pacientes con depresión, con diferencia significativa ($p = 0.001$) entre ambos grupos. El apego de los pacientes con depresión fue inversamente proporcional a la severidad de la misma con apego de 84.1%

(n = 106) en los pacientes sin depresión, de 33.3% (n = 18) si la depresión era leve, 9.2% (n = 5) moderada y 0% (n = 0) si era severa (Figura 2). Respecto a la carga viral bajo el límite de supresión (< 40 copias/mL) en los pacientes sin depresión se observó mayor proporción de pacientes con carga viral mayor a 40 copias/mL: 17.4% (n = 22) vs 15.8% (n = 20), considerados sin apego por el cuestionario SMAQ. En el caso de los pacientes con depresión se encontraron en forma global 25.9% (n = 14) de pacientes con carga viral no suprimida comparados con 55.5% (n = 30) sin apego de acuerdo con el cuestionario SMAQ (Figura 3).

DISCUSIÓN

Se halló menor apego de los pacientes evaluados por el cuestionario SMAQ en el grupo de

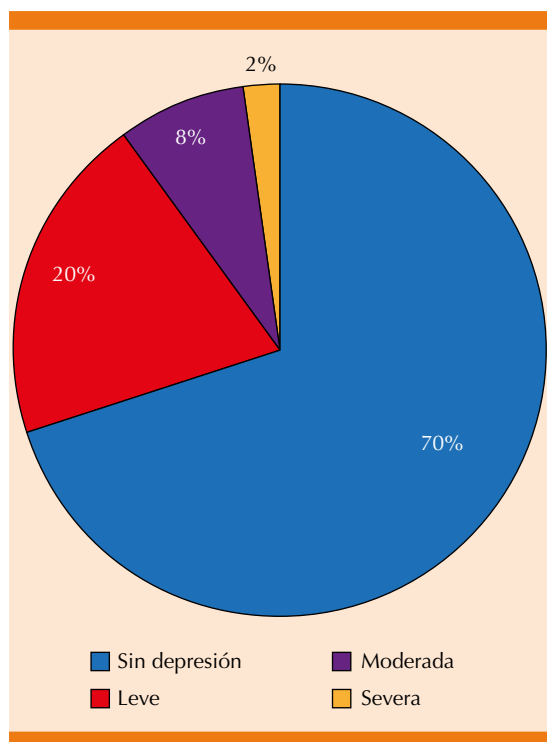


Figura 1. Distribución de pacientes de acuerdo con la existencia de depresión según la escala de Beck.

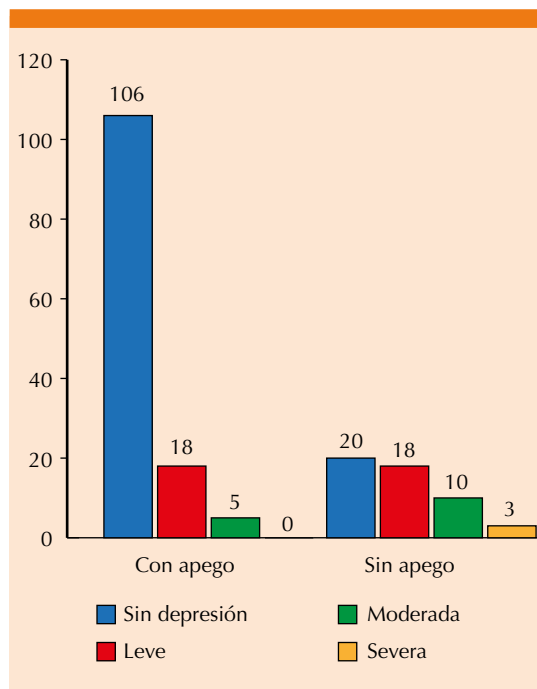


Figura 2. Distribución de pacientes de acuerdo con apego y depresión y su severidad.

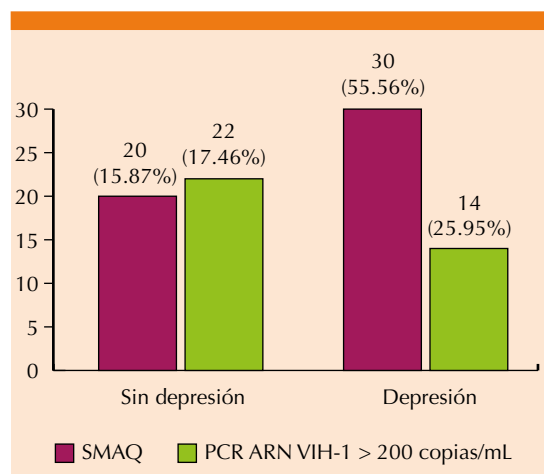


Figura 3. No apego de acuerdo con el cuestionario SMAQ comparado con carga viral no suprimida.

pacientes con depresión comparado con los pacientes sin este trastorno, diferencia que resultó significativa desde el punto de vista estadístico.

La depresión es un factor determinante en el apego al tratamiento antirretroviral, el apego disminuye con la severidad de la depresión de los pacientes, lo que pone en riesgo la eficacia del tratamiento antirretroviral. Es adecuada y deseable la búsqueda intencionada de depresión con instrumentos sencillos de utilizar en la práctica clínica cotidiana, como la escala de Beck, al igual que la determinación regular del apego mediante cuestionarios estructurados y validados como SMAQ.

REFERENCIAS

1. Kaida A, Gray G, Bastos FI, Andia I, Maier M, McIntyre J, et al. The relationship between HAART use and sexual activity among HIV-positive women of reproductive age in Brazil, South Africa, and Uganda. *AIDS Care* 2008;20:21-25.
2. Boule A, Ford N. Scaling up antiretroviral therapy in developing countries: what are the benefits and challenges? *Sex Transm Infect* 2007;83:503-505.

3. Hacker MA, Kaida A, Hogg RS, Bastos FI. The first ten years: achievements and challenges of the Brazilian program of universal access to HIV/AIDS comprehensive management and care, 1996-2006. *Cad Saude Publica* 2007;23(Suppl 3):S345-359.
4. Kennedy C, O'Reilly K, Medley A, Sweat M (2007) The impact of HIV treatment on risk behaviour in developing countries: a systematic review. *AIDS Care* 2007;19:707-720.
5. Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, Schechter M, et al. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet* 2006;367:817-824.
6. Hogan D, Salomon J. Prevention and treatment of human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome in resource-limited settings. *Bulletin of the World Health Organization* 2005;83:135-143.
7. Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, Assmann SF, et al. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med* 2001;135:17-26.
8. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133:21-30.
9. Palella Jr. FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853-860.
10. Kremer H, Bader A, O'Clérigh C, Bierhoff HW, Brockmeyer NH. The decision to forgo antiretroviral therapy in people living with HIV compliance as paternalism or partnership? *Eur J Med Res* 2004;9:61-70.
11. Magidson JF, Blashill AJ, Safren SA, Wagner GJ. Depressive symptoms, lifestyle structure, and ART adherence among HIV-infected individuals: A longitudinal mediation analysis. *AIDS Behav* 2014 May 30. Epub ahead of print
12. Martín-Sánchez V, Ortega-Valín L, Pérez-Simón MR, Mostaza-Fernández JL y col. Factores predictores de no adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20(10):491-7.
13. Altice FL, Mostashari F, Friedland GH. Trust and acceptance of and adherence to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28(1):47-58.
14. Catz SL, Kelly JA, Bogart LM, Benotsch EG, McAuliffe TL. Patterns, correlates, and barriers to medication adherence among persons prescribed new treatments for HIV disease. *Health Psychol* 2000;19(2):124-33.
15. Ahdieh-Grant L, Tarwater PM, Schneider MF, Anastos K, Cohen M, Khalsa A, et al. Factors and temporal trends associated with highly active antiretroviral therapy discontinuation in the Women's Interagency HIV Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38(4):500-3.

Thioctacid® 600 HR

Acido tióctico

Único tratamiento etiopatogénico
de la PoliNeuropatía Diabética

Reduce
significativamente
la sintomatología:

- Dolor
- Ardor
- Adormecimiento
- Parestesia



Dosis:

Inicial: 1,200 mg por 4 semanas

Mantenimiento: 600 mg por al menos 16 semanas

Restablece la función
del nervio periférico



Diferencias en el grosor de la grasa epicárdica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, prediabetes y sujetos no diabéticos

Differences in the epicardial fat thickness in patients with diabetes mellitus 2, prediabetes and nondiabetic subjects.

Karla C Arana-Pazos,¹ Daniel R Benítez-Maldonado,² Ivan Meneses-Acero,¹ Jorge L Narváez-Rivera,² Carolina Guerrero-García,¹ Alberto F Rubio-Guerra¹

Resumen

OBJETIVO: Evaluar si hay diferencias en el grosor de la grasa epicárdica en pacientes con diabetes mellitus 2, prediabetes y sujetos no diabéticos.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio en el que de enero a agosto de 2017 se evaluaron sujetos divididos en tres grupos: sujetos con diabetes mellitus 2, sujetos con prediabetes y sujetos no diabéticos. En todos se midió el grosor de la grasa epicárdica por ecocardiografía, siguiendo la técnica descrita por Iacobellis, con un equipo Aloka alfa 6, usando un transductor de 3.5 MHz, por dos ecocardiografistas que desconocían los datos clínicos de los pacientes. El método estadístico usado fue ANOVA.

RESULTADOS: Se incluyeron en el estudio 120 pacientes divididos en los tres grupos (40 pacientes cada grupo); se encontró grosor de la grasa epicárdica de 5.63 mm en el grupo de diabetes mellitus, de 4.43 mm en el grupo de prediabetes y de 4.0 mm en el grupo sin diabetes. No hubo diferencia en el grosor de la grasa epicárdica entre los grupos sin diabetes y prediabéticos ($p = 0.09$). Sin embargo, sí encontramos diferencia significativa entre el grupo de diabetes mellitus y los grupos prediabetes y sin diabetes ($p = 0.00017$).

CONCLUSIÓN: Los pacientes diabéticos tipo 2 tienen mayor grosor de la grasa epicárdica que los prediabéticos y los sujetos no diabéticos, lo que apoya la relación entre grasa visceral y diabetes mellitus tipo 2.

PALABRAS CLAVE: Grasa epicárdica; diabetes mellitus tipo 2; prediabetes; ecocardiografía.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the differences in epicardial fat thickness in subjects with type-2 diabetes, prediabetes or non-diabetic.

MATERIAL AND METHOD: A study was done from January to August 2017 evaluating subjects divided into 3 groups: group with type-2 diabetic patients, group with subjects with prediabetes and group with nondiabetic subjects. In all of them the epicardial fat thickness was measured with an Aloka alfa 6 equipment, by 2 cardiologists who were unaware of the clinical data. Statistical analysis was performed with ANOVA.

RESULTS: There were included 120 patients divided into three groups of 40 patients each. Epicardial fat thickness was of 5.63 mm in diabetes mellitus group, 4.43 mm in prediabetes group and 4 mm in nondiabetic group. We did not find difference in epicardial fat thickness between nondiabetes and prediabetes groups ($p = 0.09$). However, we found significantly differences in epicardial fat thickness between diabetes group and groups of prediabetes and nondiabetes ($p = 0.00017$).

CONCLUSION: Type-2 diabetic patients have greater nondiabetes than prediabetic and nondiabetic subjects; this fact supports the relationship between visceral fat and the risk of type-2 diabetes.

KEYWORDS: Epicardial fat; Type 2 diabetes; Prediabetes; Echocardiography.

¹ Servicio de Enseñanza e Investigación.

² Servicio de Ecocardiografía. Hospital General Ticomán. SSCDMX, Ciudad de México.

Recibido: febrero 2018

Aceptado: marzo 2018

Correspondencia

Alberto Francisco Rubio Guerra
clinhta@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Arana-Pazos KC, Benítez-Maldonado DR, Meneses-Acero I, Narváez-Rivera JL y col. Diferencias en el grosor de la grasa epicárdica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, prediabetes y sujetos no diabéticos. Med Int Méx. 2018 julio-agosto;34(4):561-565. DOI: <https://10.24245/mim.v34i4.1969>

ANTECEDENTES

La grasa epicárdica es grasa visceral real, con origen embrionario similar al de la grasa intraabdominal, que se deposita alrededor del corazón, entre la pared externa del miocardio y la capa visceral del pericardio, que comparte la microcirculación con el miocardio. En condiciones normales da protección mecánica al miocardio, es fuente de adipocitocinas antiaterogénicas y antiinflamatorias (**Cuadro 1**), evita que el miocardio se exponga a cantidades altas de ácidos grasos libres, actúa como reserva energética y posiblemente proteja al miocardio de hipoxia e isquemia.^{1,2}

En condiciones patológicas, la grasa epicárdica se asocia con enfermedad isquémica del corazón, hipertrofia ventricular izquierda, fibrilación auricular y libera adipocitocinas proinflamatorias y aterogénicas (**Cuadro 1**).² Aunque se desconocen los factores que ocasionan que la grasa epicárdica cambie de antiaterogénica a proaterogénica, hay evidencia que sugiere que el aumento en el diámetro del adipocito juega un papel importante en esta mutación;³ de hecho, el aumento en el grosor de la grasa epicárdica se vincula con síndrome metabólico y enfermedad coronaria.^{4,5}

El grosor de la grasa epicárdica puede medirse por ecocardiografía transtorácica bidimensional (2D) estándar, como lo describió Iacobellis,

Cuadro 1. Adipocitocinas producidas por la grasa epicárdica

Acciones inflamatorias

Proinflamatorias

Factor de necrosis tumoral α , interleucinas (1 β , 6, 8), resistina, angiotensinógeno, proteína C reactiva.

Antiinflamatorias

Omentina, adiponectina.

Acciones metabólicas

Adiponectina, resistina, leptina, omentina, adrenomedulina, apelina, factor de necrosis tumoral α , angiotensina.

Otras

Inhibidor del activador del plasminógeno 1.

como el espacio entre la pared externa del miocardio y la capa visceral del pericardio, para ello se usa el eje paraesternal largo y corto, sobre la pared libre del ventrículo derecho.⁶

Narváez y su grupo encontraron una relación significativa entre el grosor de la grasa epicárdica > 3 mm con la existencia de síndrome metabólico,⁷ mientras Calabuig y colaboradores encontraron la misma asociación con grosor de la grasa epicárdica > 5 mm.⁴ Ambos grupos demostraron correlación entre el grosor de la grasa epicárdica y el perímetro abdominal.^{4,7} Por ello, se ha considerado al tejido adiposo epicárdico un biomarcador del estado metabólico del sujeto y se ha asociado con la existencia de tolerancia alterada a la glucosa.

Es bien conocido el papel que tiene la grasa visceral en la aparición de la diabetes mellitus tipo 2, por ello y por lo comentado en el párrafo previo, diversos autores han propuesto al grosor de la grasa epicárdica como un predictor de diabetes mellitus 2 de nuevo inicio.⁸

El propósito de este estudio es evaluar si existe diferencia entre el grosor de la grasa epicárdica en sujetos con prediabetes, diabetes mellitus tipo 2 y no diabéticos.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio en el que de enero a agosto de 2017 se incluyeron pacientes de la consulta de medicina interna del Hospital General Ticomán, divididos en tres grupos: el grupo DM incluyó sujetos con diabetes mellitus 2; el grupo PDM incluyó sujetos con prediabetes (glucemia de ayuno entre 100 y 125 mg/dL) y el grupo N estuvo formado por sujetos no diabéticos.

En todos se midió el grosor de la grasa epicárdica por ecocardiografía con un equipo Aloka alfa 6 (Japón), con un transductor de 3.5 MHz, en la



pared libre el ventrículo derecho al final de la sístole, desde un eje paraesternal largo, tomándose el promedio de tres mediciones en tres ciclos cardiacos, como lo describió Iacobellis⁶ simultáneamente por dos ecocardiografistas que desconocían los datos clínicos de los pacientes

También se les determinó glucemia (glucosa oxidada), perfil de lípidos (CHODPAP), triglicéridos (triglicérido-pap) y concentraciones séricas de ácido úrico (método enzimático), la cuantificación de lipoproteínas de baja densidad (LBD) se realizó mediante el método de Friedewald en quienes tuvieron concentración de triglicéridos < 400 mg/dL y en quienes tuvieron valores superiores a éstos se determinaron directamente.

Todas las muestras se tomaron por punción venosa después de un ayuno de 12 horas, en tubos sin anticoagulante, las muestras se centrifugaron a 800 rpm durante 15 minutos, posteriormente se separó el suero para ser procesado de forma inmediata, las mediciones se realizaron por personal que desconocía la naturaleza del estudio.

Se excluyeron pacientes con insuficiencia renal (creatinina > 221.01 mmol/L), hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia hepática (aminotransferasas séricas aumentadas a más del doble de su límite superior normal), pacientes con gota, enfermedades malignas, evento cardiovascular o cerebrovascular en los últimos seis meses, así como sujetos con antecedente de abuso de alcohol o drogas psicotrópicas.

El estudio fue aprobado por el comité de investigación y ética de nuestro hospital, se llevó a cabo de acuerdo con la declaración de Helsinki, los pacientes dieron su consentimiento informado previo a su inclusión en el estudio.

El método estadístico usado fue ANOVA, los datos se muestran como media \pm desviación estándar.

RESULTADOS

Las características basales de los pacientes se muestran en el **Cuadro 2**.

El grosor de la grasa epicárdica fue de 5.63 mm en el grupo de diabetes mellitus, de 4.43 mm en el grupo de prediabetes y de 4.0 mm en el grupo sin diabetes (**Figura 1**).

No se encontró diferencia en el grosor de la grasa epicárdica entre los grupos de diabetes mellitus y prediabetes ($p = 0.09$). Sin embargo, sí encontramos diferencia significativa entre el grupo de diabetes y los grupos prediabetes y sin diabetes ($p = 0.00017$). **Figura 1**

DISCUSIÓN

En este estudio encontramos que el grosor de la grasa epicárdica es mayor en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 que en sujetos no diabéticos o con prediabetes.

Previamente se reportó relación entre el grosor de la grasa epicárdica con sensibilidad a la insulina y con el índice HOMA IR en población no diabética,⁹ y con síndrome metabólico, circunferencia abdominal e índice de masa corporal.⁷

La participación de la grasa visceral en la aparición de la diabetes mellitus es ampliamente conocida; sin embargo, el papel del tejido adiposo epicárdico en la génesis de la diabetes mellitus 2 no está bien establecido, los estudios disponibles señalan un papel de ese tejido en la aparición de alteraciones en el metabolismo de la glucosa y se ha reportado mayor el grosor de la grasa epicárdica en sujetos con glucosa de ayuno alterada.⁹

En población mexicana Yáñez-Rivera y colaboradores,¹⁰ así como Rubio-Guerra y su grupo¹¹ no encontraron correlación entre el grosor de

Cuadro 2. Características basales de los pacientes

	Sin diabetes	Prediabetes	Diabetes mellitus	p
Edad (años)	59.5	61	62.2	0.57
Sexo (H/M)	16/24	18/22	14/26	
Índice de masa corporal	28.8	29.7	30.7	0.39
Presión arterial sistólica (mmHg)	127	132	130	0.38
Presión arterial diastólica (mmHg)	76.5	76	75	0.87
Circunferencia abdominal (cm)	96.7	98.2	99	0.43
Glucemia (mg/mL)	91.1	113.1	136.4	0.00001
Colesterol total (mg/mL)	195	194	192	0.92
HDL (mg/mL)	42.6	45.1	42	0.53
Triglicéridos (mg/mL)	156.8	174	197.5	0.05
Coexistencia de hipertensión arterial	20	23	24	

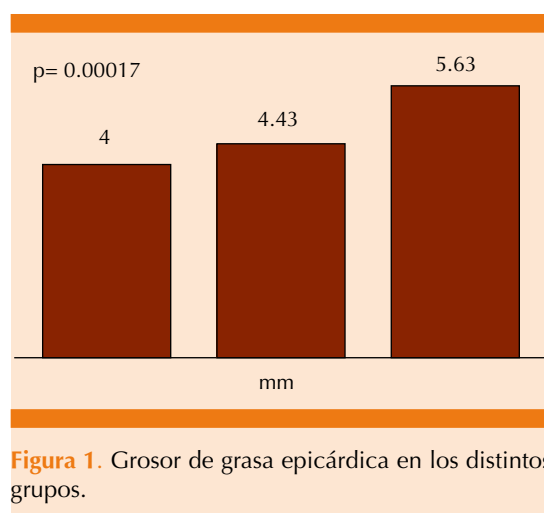


Figura 1. Grosor de grasa epicárdica en los distintos grupos.

la grasa epicárdica y la glucemia en sujetos con sobrepeso u obesidad.

La ecocardiografía es un método útil, fácil de realizar, no invasivo y validado para la medición de la grasa epicárdica, por lo que consideramos que el grosor de la grasa epicárdica debe medirse rutinariamente como parte de la evaluación del riesgo cardiovascular global del paciente.¹²

El aumento del grosor de la grasa epicárdica en sujetos con diabetes mellitus 2 que encontra-

mos en este estudio no sólo contribuye al alto riesgo cardiovascular de estos pacientes, porque la mayor cantidad de tejido adiposo epicárdico favorece la aparición de aterosclerosis;⁵ un estudio en ratas encontró que la grasa epicárdica puede participar en la fisiopatología de la cardiomiopatía relacionada con la diabetes mellitus 2.¹³

Nuestros resultados pueden tener implicaciones terapéuticas, la administración de atorvastatina, pero no la combinación simvastatina-ezetimibe, ha mostrado reducir el grosor de la grasa epicárdica en pacientes con diabetes mellitus 2,⁹ por lo que quizá deba preferirse esa estatina en pacientes con diabetes mellitus 2 y aumento del grosor de la grasa epicárdica.

Asimismo, la administración de tiazolidinedionas ha mostrado mejorar el perfil secretorio de la grasa epicárdica de los pacientes diabéticos.⁹ En la actualidad se realizan estudios para evaluar los efectos de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y los análogos del péptido 1 similar al glucagón en el grosor de la grasa epicárdica con los primeros resultados alentadores en ratones.



CONCLUSIÓN

Los resultados muestran que los pacientes con diabetes mellitus 2 tienen mayor grosor de la grasa epicárdica que los sujetos prediabéticos o no diabéticos en nuestra población.

La medición rutinaria del grosor de la grasa epicárdica durante la realización de una ecocardiografía puede ser de utilidad para evaluar el riesgo cardiovascular global del paciente.

REFERENCIAS

1. Fernández-Muñoz MJ, Basurto-Acevedo L, Córdova-Pérez N, Vázquez Martínez AL, Tepach Gutiérrez N, Vega García S, et al. La grasa epicárdica se relaciona con la visceral, el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina en mujeres menopáusicas. *Rev Esp Cardiol* 2014;67:436-41.
2. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:363-371.
3. Laforest S, Labrecque J, Michaud A, Cianflone K, Tchernof A. Adipocyte size as a determinant of metabolic disease and adipose tissue dysfunction. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2015;52:301-13.
4. Calabuig Á, Barba J, Guembe MJ, Díez J, Berjón J, Martínez-Vila E, et al. Grasa epicárdica en la población general de mediana edad y su asociación con el síndrome metabólico. *Rev Esp Cardiol* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recsp.2016.07.025>
5. Yerramasu A, Dey D, Venuraju S, Anand DV, Atwal S, Corder R, et al. Increased volume of epicardial fat is an independent risk factor for accelerated progression of sub-clinical coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2012;220:223-30.
6. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res* 2003;11:304-10.
7. Narváez-Rivera JL, Benítez-Maldonado DR, Mondragón-Gil Nayeli S, López-Ramírez SE, Ríos Flores L, Rubio-Guerra AF, et al. Association between epicardial fat, metabolic syndrome and obesity. *J Diabetes Obes* 2015;2:1-3.
8. Kang J, Kim YC, Park JJ, et al. Increased epicardial adipose tissue thickness is a predictor of new-onset diabetes mellitus in patients with coronary artery disease treated with high-intensity statins. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:10.
9. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in endocrine and metabolic diseases. *Endocrine* 2014;46:8-15.
10. Yañez-Rivera TG, Baños-Gonzalez MA, Ble-Castillo JL, Torres-Hernandez ME, Torres-Lopez JE, Borrayo-Sanchez G. Relationship between epicardial adipose tissue, coronary artery disease and adiponectin in a Mexican population. *Cardiovasc Ultrasound* 2014 Sep 8;12:35.
11. Rubio-Guerra AF, Benítez-Maldonado DR, Lozano-Nuevo JJ, Arana-Pazos KC, Huerta-Ramirez S, Narváez-Rivera JL. Correlación entre el grosor de la grasa epicárdica con marcadores bioquímicos de riesgo metabólico. *Med Clin* 2018; en prensa.
12. Tachibana M, Miyoshi T, Osawa K, Toh N, Oe H, Nakamura K, et al. Measurement of epicardial fat thickness by transthoracic echocardiography for predicting high-risk coronary artery plaques. *Heart Vessels* 2016 Nov;31:1758-1766.
13. Greulich S, Maxhera B, Vandenplas G, Herzfeld de Wiza D, Smiris K, Mueller H, et al. Secretory products from epicardial adipose tissue of patients with type 2 diabetes mellitus induce cardiomyocyte dysfunction. *Circulation* 2012;126:2324-34.



Neuroflax®

Cobamamida / Tiocolchicósido

Relajación y Analgesia en movimiento

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

con **Doble acción**

Miorrelajante³
(Tiocolchicósido)



Antineurítica³
(Cobamamida)

En **contracturas musculares agudas o crónicas**¹

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

Neuroflax®

Cobamamida / Tiocolchicósido

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

Ofrece:

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





Fármacos diuréticos: alteraciones metabólicas y cardiovasculares en el adulto mayor

Diuretic drugs: metabolic and cardiovascular disorders in the elderly.

J Enrique Cruz-Aranda

Resumen

Los diuréticos son herramientas terapéuticas potentes y ampliamente prescritas con diversos fines. En los adultos mayores son particularmente útiles debido al perfil patológico propio de este grupo etario; se prescriben ampliamente para el tratamiento de la hipertensión arterial, son parte de la piedra angular del tratamiento de la insuficiencia cardiaca, así como de las complicaciones de la insuficiencia hepática, incluso forman parte del arsenal terapéutico paliativo; sin embargo, los adultos mayores son particularmente lábiles a todos los efectos adversos y a las interacciones farmacológicas, ya sea porque sobrevienen con mayor facilidad, porque algunos cambios propios del envejecimiento hacen más susceptibles a los pacientes o, bien, porque no se manifiestan de manera tradicional como en un adulto joven. A continuación ofrecemos una revisión de los diuréticos más prescritos y algunas recomendaciones para su administración en el adulto mayor desde el punto de vista geriátrico.

PALABRAS CLAVE: Diuréticos; adulto mayor.

Abstract

Diuretics are powerful therapeutic tools widely used for various purposes. In older adults, they are particularly useful because of the pathological profile of this age group. They are widely used for the treatment of arterial hypertension, are part of the cornerstone of treatment of heart failure, as well as complications of liver failure, even form part of the therapeutic palliative arsenal; however, older adults are particularly labile to all adverse effects and to pharmacological interactions, either because they present themselves more easily, because some changes of the aging make them more susceptible or because they do not present in a traditional way as in a young adult. The following is a review of the most commonly prescribed diuretics and some recommendations for their administration in the elderly from a geriatric point of view.

KEYWORDS: Diuretics; Elderly.

Servicio de Geriátria, UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México.

Recibido: octubre 2017

Aceptado: noviembre 2017

Correspondencia

J Enrique Cruz Aranda
drenriquecruz@comunidad.unam.mx

Este artículo debe citarse como

Cruz-Aranda JE. Fármacos diuréticos: alteraciones metabólicas y cardiovasculares en el adulto mayor. Med Int Méx. 2018 julio-agosto;34(4):566-573. DOI: <https://10.24245/mim.v34i4.1684>



*Médicos son aquellas personas que recetan
medicinas de las que saben poco, para curar
enfermedades que no conocen, en personas
de las cuales no saben nada*

VOLTAIRE (1694-1778)

ANTECEDENTES

Los diuréticos son herramientas terapéuticas potentes y ampliamente prescritas con diversos fines, como disminuir el volumen extracelular y disminuir la presión arterial. Por definición, son fármacos que incrementan la diuresis y consiguen este efecto mediante el incremento en la excreción de sodio y un anión acompañante, por lo general cloro, luego entonces, reducen el volumen extracelular al reducir el contenido de NaCl del cuerpo.¹

La administración de agentes para eliminar líquidos del cuerpo tiene una larga historia, se considera que desde el paleolítico el hombre primitivo descubrió el efecto que producían ciertas plantas y cortezas que contenían cafeína; sin embargo, el consumo como tal de agentes diuréticos puede remontarse al año 1919, al descubrirse el efecto diurético que tenía el novasurol; durante las cuatro décadas subsecuentes, los mercuriales fueron el arma principal en el tratamiento del edema. A principios del decenio de 1930, con el advenimiento de las sulfas, se encontró que la sulfonamida inhibía específicamente la acción de la anhidrasa carbónica; en 1950, se sintetizó la acetazolamida y se determinó que tenía mejor efecto diurético que la sulfonamida y con menores efectos adversos. En 1957 entró al mercado la clorotiazida y en 1958 se sintetizó la hidrocortiazida, que era 10 a 15 veces más potente que la clorotiazida.

En el decenio de 1960, se introdujo al mercado un nuevo derivado sulfimídico; los diuréticos de asa y su prototipo, la furosemida; su síntesis fue producto del deseo de encontrar un fármaco con

mayor efectividad que las tiazidas y disminuir sus efectos adversos, al mismo tiempo, también en 1960 se sintetizó la espironolactona y se describió su grupo como diuréticos ahorradores de potasio, tras observar que la progesterona incrementaba la excreción de sodio al bloquear los mineralocorticoides administrados por vía exógena.²

En los adultos mayores son particularmente útiles debido al perfil patológico propio de este grupo etario; se prescriben ampliamente para el tratamiento de la hipertensión arterial, son parte de la piedra angular del tratamiento de la insuficiencia cardiaca, así como de las complicaciones de la insuficiencia hepática, particularmente la ascitis; se prescribe para tratar complicaciones de enfermedades que cursen con retención hídrica generalizada o segmentaria, como pueden ser algunos tipos de cáncer, incluso forman parte del arsenal terapéutico paliativo.

Como todo fármaco, los prescribimos buscando un efecto específico; sin embargo, no están exentos de generar efectos adversos, indeseables o, incluso, paradójicos, así como interacciones farmacológicas. Los adultos mayores son particularmente lábiles a todos los efectos adversos y a las interacciones farmacológicas, ya sea porque sobrevienen con mayor facilidad, porque algunos cambios propios del envejecimiento los hacen más susceptibles o, bien, porque no se manifiestan de manera tradicional como en un adulto joven, además de que este tipo de pacientes, por lo general, cursa con comorbilidades que los hacen susceptibles de polifarmacia y, por ende, de interacciones medicamentosas.

En el adulto mayor la función renal se ve fisiológicamente afectada: disminuye la función glomerular (hipofiltración senil), el flujo sanguíneo renal (alteraciones vasculares renales) y las concentraciones de renina y aldosterona; ocurre disfunción tubular por degeneración grasa, lo que condiciona respuesta renal más lenta y menos efectiva ante algún estímulo de

sobrecarga o restricción hídrica o de volumen sanguíneo, disminuye la dotación total de potasio y albúmina sérica, en parte, debido a la disminución de la masa muscular, disminuye la acidificación urinaria, reducen de manera leve las concentraciones de calcio, fósforo y magnesio, hay hipotonicidad medular, manifestada por la disminución de la capacidad de concentrar máximamente la orina y aunque no es fisiológico, es frecuente que ocurran cuadros de obstrucción urinaria por hipertrofia prostática y prolapso uterino (**Cuadro 1**).^{3,4}

Al tener como marco todos estos cambios fisiológicos en la función renal de los adultos mayores, revisaremos los efectos de estos fármacos, sobre todo los indeseables o de los que hay que tener particular cuidado.

Diuréticos de asa

Inhiben el cotransporte de Na, K y Cl en la zona ascendente del asa de Henle, dando lugar a natriuresis y diuresis intensas, aumentan la secreción de prostaglandinas PGE₂, PG₁₂ y el flujo sanguíneo renal. Tiene acción vasodilatadora, previa al comienzo de la acción diurética, mediada por prostaglandinas, por tanto, su efecto disminuye con la administración de inhibidores de prostaglandinas. Los efectos adversos comunes son la hipopotasemia e hipomagnesemia, hiperglucemia e hiperuricemia. Su administración en adultos mayores está indicada en insuficiencia renal y en situaciones de insuficiencia cardiaca donde sea prioritario deplecionar de volumen.⁵

Cuadro 1. Principales cambios fisiológicos de la función renal en el adulto mayor

- Hipofiltración glomerular
- Alteraciones vasculares renales
- Disfunción tubular
- Hipotonicidad medular
- Fragilidad tubular
- Uro-obstrucción

Diuréticos tiazídicos

Son derivados de sulfonamida, son diuréticos más débiles y actúan en segmentos distales de la nefrona, bloqueando el cotransporte de NaCl, muchos de estos agentes tienen propiedades de inhibición de la anhidrasa carbónica. A dosis elevadas provocan un efecto natriurético que disminuye el volumen extracelular, el retorno venoso, el gasto cardiaco y las resistencias periféricas, con la administración prolongada el volumen extracelular y el gasto cardiaco retornan a la normalidad, pero las resistencias periféricas continúan disminuidas, tiene gran cantidad de efectos adversos.⁶

Diuréticos distales (ahorradores de potasio)

Actúan distalmente impidiendo la reabsorción de sodio y su intercambio por potasio, de forma aislada son agentes débiles, pero pueden potenciar la acción de los diuréticos de asa y minimizar la depleción de electrólitos que éstos producen. La espironolactona ha demostrado reducir la mortalidad en la insuficiencia severa por un mecanismo de bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona porque actúa como inhibidor competitivo de la aldosterona en los túbulos colectores. El objetivo principal de su prescripción en el paciente adulto mayor es prevenir las pérdidas significativas de potasio y magnesio; sin embargo, sobre todo en este grupo de pacientes, puede tener efectos graves.³

Alteraciones metabólicas

Hiponatremia

Poco común, pero se trata de una complicación grave de la administración de diuréticos. Los diuréticos tiazídicos suelen causar más este efecto que los diuréticos de asa debido a que incrementan la excreción de sodio excluyendo la dilución máxima de la orina. Se manifiesta de manera más frecuente en mujeres que recientemente inicia-



ron el tratamiento diurético (en las primeras dos semanas) y posteriormente puede normalizarse.

Otro mecanismo por el que ocurre la hiponatremia es que con la reducción del volumen efectivo circulante aumentan las concentraciones de angiotensina II, y estimulan el centro hipotalámico de la sed incrementando las concentraciones de hormona antidiurética, lo que provoca retención de agua.

El tratamiento de la hiponatremia leve secundaria a la administración de tiazidas comprende como primer paso la suspensión del fármaco, asimismo, incluye la restricción de agua libre, reposición electrolítica; los casos más graves y complicados con manifestaciones neurológicas requieren la atención en una unidad de terapia intensiva con reposición de sodio aproximada de 0.5 mL/h en las primeras 24 horas de tratamiento.⁵

Hipernatremia

Principalmente es causada por diuréticos de asa. En el paciente adulto mayor con capacidad disminuida para concentrar la orina, la administración de estos fármacos reduce la reabsorción de cloruro de sodio, disminuyendo el gradiente osmótico necesario para la reabsorción de agua medida por la hormona antidiurética en los túbulos colectores y en presencia de hipocalemia e hipocalcemia, la respuesta a la hormona antidiurética disminuye aún más. Estos efectos en el paciente adulto mayor pueden verse potenciados en situaciones que impidan el acceso a la ingesta de agua, como demencia, delirio o inmovilidad.²

Hipocalemia

La hipocalemia es una alteración común en el tratamiento con diuréticos de asa y tiazídicos a dosis altas, en el tratamiento con diuréticos tiazídicos, en las primeras dosis, el potasio

sérico puede caer hasta 0.6 mEq/L. La hipocalemia sobreviene debido al flujo incrementado de potasio por parte de la nefrona distal, por alcalosis metabólica o por hiperaldosteronismo secundario.

La disminución de la concentración sérica de potasio predispone a ectopia ventricular, sobre todo en pacientes con cardiopatía previa y también a intoxicación por digital.

Hipercalemia

Suele manifestarse con la administración de diuréticos ahorradores de potasio, sobre todo en pacientes que tienen disminuida su tasa de filtración glomerular, así como en pacientes que estén en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores del receptor de angiotensina II o antiinflamatorios no esteroides, así como en ciertas situaciones, como acidosis metabólica o hipoaldosteronismo hiporeninémico.

En el adulto mayor se ha atribuido a la disminución de la respuesta beta agonista y la existencia de diabetes debido a la incapacidad para eliminar la sobrecarga de potasio.

Hipomagnesemia

Los diuréticos de asa y los tiazídicos incrementan la excreción urinaria de magnesio, el tratamiento a largo plazo con diuréticos tiazídicos produce la disminución de magnesio en plasma de aproximadamente 5 a 10%; sin embargo, en el adulto mayor ocurre con mayor frecuencia en los que reciben dosis altas de diuréticos de asa por largos periodos.

La hipomagnesemia frecuentemente coexiste con hiponatremia e hipocalemia, cerca de 41% de los pacientes con hipocalemia cursan también con hipomagnesemia. La hipomagnesemia

puede sospecharse por cambios electrocardiográficos (prolongación de los intervalos QT y PR, ensanchamiento del QRS, depresión del ST) o por hallazgos neurológicos o neuromusculares. Se ha planteado que la corrección de las concentraciones de magnesio tiene efectos favorables en el control de la presión arterial, la aparición de arritmias, sobre todo taquiarritmias; estos efectos solamente son visibles si existe déficit de las concentraciones de magnesio, no así si las concentraciones son normales.

Hipo e hipercalcemia

Los diuréticos tiazídicos pueden tener como efecto adverso hipercalcemia, debido a que aumentan la reabsorción proximal de calcio e incrementan la reabsorción de calcio en el túbulo distal. La administración prolongada de diuréticos de asa puede producir hipocalcemia.

Trastornos ácido-base

La alcalosis metabólica moderada es común con el tratamiento con diuréticos tiazídicos, particularmente a dosis altas. La alcalosis metabólica severa es mucho menos frecuente, pero cuando ocurre se asocia mucho más con diuréticos de asa. La acidosis metabólica secundaria a tratamiento con diuréticos se debe a la contracción del espacio extracelular causado por las pérdidas de bicarbonato relativamente libre de líquido. Todos los diuréticos ahorradores de potasio pueden causar acidosis metabólica hipercalémica sobre todo en adultos mayores y pacientes con enfermedad renal, poniendo en grave riesgo la vida.

Hiperuricemia

Causada principalmente por los diuréticos tiazídicos porque incrementan hasta en 35% las concentraciones debido a que disminuyen la depuración de urato, tal disminución puede

vincularse con el incremento en la reabsorción secundario a la depleción hídrica relacionada con el efecto del diurético debido a que ambos, las tiazidas y el urato, compiten por la misma vía de transporte de aniones orgánicos. Esta hiperuricemia es dosis-dependiente y puede precipitar un ataque de gota en pacientes con concentraciones mayores de 12 mg/dL de ácido úrico. El tratamiento en los pacientes que padecen este efecto adverso es, en primer lugar, suspender la tiazida y sólo en los que ya tenían antecedente de gota debe iniciarse de manera cuidadosa alopurinol y mantener el diurético a la menor dosis posible para obtener sus efectos.

Hiper glucemia

En esquemas terapéuticos a largo plazo, las tiazidas pueden ocasionar intolerancia a la glucosa e incluso desencadenar la aparición de diabetes mellitus.⁵ Este efecto posiblemente se asocie con la hipocalcemia inducida por la administración de diuréticos porque la deficiencia de potasio inhibe la secreción de insulina por parte de las células beta; sin embargo, esta teoría aún no está del todo comprobada. La intolerancia a carbohidratos ha mostrado ser dosis-dependiente, es menos común con la administración de diuréticos de asa, no se ha observado con espironolactona y es reversible con la suspensión del fármaco. La recomendación es vigilar cercanamente las concentraciones de glucemia en los pacientes en los que se administren diuréticos tiazídicos y tengan factores de riesgo de diabetes mellitus.

Dislipidemia

De igual manera se ha observado con las tiazidas incremento en las concentraciones de colesterol sérico y triglicéridos; sin embargo, todos los diuréticos pueden causar trastornos en los lípidos. El mecanismo por el que esto ocurre aún permanece incierto; no obstante, se le ha atribuido a la activación refleja del sistema renina angiotensina



aldosterona y del sistema simpático ante la depleción de volumen. Algunos otros estudios difieren sobre todo en el tiempo que deben tomarse los diuréticos para ocasionar estos efectos.

Misceláneos

Impotencia: con la administración de diuréticos tiazídicos se ha observado disminución de la libido, disfunción eréctil y dificultad para la eyaculación, con reportes que van desde 3 hasta 32% de los casos. Uno de los efectos adversos más frecuentes de la espironolactona son disminución de la libido e impotencia, así como ginecomastia con mastodinia. Estos efectos de la espironolactona se atribuyen a la semejanza de la espironolactona con las hormonas sexuales y a que actúa inhibiendo la unión de la dihidrotestosterona a su receptor, incrementando la depuración de la testosterona.

Alergia: rara vez ocurre dermatitis por fotosensibilidad con la administración de tiazidas o diuréticos de asa y aún más rara vez los diuréticos pueden ocasionar dermatitis generalizadas graves; sin embargo, debemos considerar que el efecto de reacción cruzada con sulfonamidas puede ocurrir con todos los diuréticos, aunque es extremadamente raro. Otro efecto esporádico pero potencialmente grave es la pancreatitis necrotizante que es una complicación de las tiazidas, otra complicación rara es la nefritis intersticial alérgica que se manifiesta de manera abrupta tras unos meses de tratamiento con tiazidas.

Consideraciones en el adulto mayor

Existen algunas situaciones en los adultos mayores, además del propio proceso de envejecimiento, que pueden potenciar, agravar o precipitar efectos adversos relacionados con el consumo de diuréticos y representar un riesgo importante para la salud de este grupo de pacientes.

Incontinencia urinaria

La incontinencia urinaria es una condición, si bien patológica, bastante frecuente en los adultos mayores. La administración de diuréticos de cualquier tipo puede precipitar o incrementar las fugas de orina, favoreciendo las infecciones urinarias y ocasionando incomodidad, mal olor, dificultad para el disfrute pleno de su sexualidad, dificultad para la socialización, lo que propicia que el adulto mayor no desee salir de casa o incluso la suspensión del fármaco. Asimismo, la urgencia urinaria y las fugas de orina que provoquen una superficie húmeda pueden ocasionar caídas y fracturas o traumatismos graves. En pacientes inmóviles la incontinencia urinaria, que puede ser generada o intensificada por la administración de diuréticos, favorece la aparición de úlceras por presión.

Trastornos cognitivos

La existencia de cualquier trastorno que dañe la capacidad cognitiva del adulto mayor (demencia, delirio o secuelas de evento vascular cerebral) afecta la capacidad de beber agua, ya sea porque dificulta el acceso al líquido, porque altera el reflejo de la sed o por la incapacidad para detectar deshidratación en el paciente adulto mayor, precipitando o agravando los trastornos electrolíticos, como la hipernatremia, y originando deshidratación que puede manifestarse con acidosis metabólica y todas las complicaciones derivadas de esta afección. La administración de diuréticos en este tipo de pacientes debe vigilarse estrechamente para estar al tanto de signos de deshidratación.

Polifarmacia

Con frecuencia los pacientes adultos mayores tienen comorbilidades que traen consigo, de manera justificada o injustificada, la polifarmacia. La administración de diversos fármacos y

Cuadro 2. Resumen de los efectos adversos de los diuréticos

Fármaco	Efectos adversos	Frecuencia
Ahorradores de potasio	Hipercalemia	Frecuente
	Acidosis metabólica K	Poco frecuente
Diuréticos de asa	Ginecomastia	Frecuente
	Hipernatremia	Frecuente
	Hipocalemia	Frecuente
	Hipomagnesemia	Frecuente
	Hiponatremia	Poco frecuente
	Alcalosis metabólica S	Frecuente
	Acidosis metabólica	Poco frecuente
	Intolerancia a la glucosa	Rara
Tiazidas	Fotosensibilidad	Rara
	Dermatitis generalizadas graves	Muy raras
	Hiponatremia	Frecuente
	Hipocalemia	Frecuente
	Hipomagnesemia	Frecuente
	Hipocalcemia	Frecuente
	Hipercalcemia	Frecuente (tratamiento prolongado)
	Alcalosis metabólica	Frecuente
	Acidosis metabólica	Poco frecuente
	Hiperuricemia	Frecuente
	Intolerancia a la glucosa	Poco frecuente
	Dislipidemia	Poco frecuente
	Trastornos sexuales	Frecuente
	Fotosensibilidad	Rara
	Dermatitis generalizadas graves	Muy rara
	Pancreatitis necrotizante	Muy rara
	Nefritis intersticial alérgica	Muy rara

de acuerdo con las características propias de los adultos mayores, es frecuente que ocurran interacciones medicamentosas, por ejemplo: los diuréticos de asa potencian la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos, así como la ototoxicidad; por la hipocalemia secundaria a la administración de diuréticos, se incrementa el riesgo de toxicidad por digital; las concentraciones de litio pueden aumentar con la administración conjunta de tiazidas, los antiinflamatorios no esteroides antagonizan los efectos de los diu-

réticos y pueden predisponer a la insuficiencia renal.⁵

Los diuréticos, particularmente los tiazídicos, pueden potenciar el efecto de los antihipertensivos, asimismo, los diuréticos de asa, en conjunto con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina predisponen a la hipercalemia.⁷ La administración de diuréticos, en conjunto con antihipertensivos (por efecto hipotensor) o en conjunto con antidepresivos, ocasiona ma-



reos, lo que puede precipitar caídas, lesiones e inmovilidad.

CONSIDERACIONES

Los diuréticos son fármacos sumamente útiles, en ocasiones necesarios e imprescindibles, pueden incluso ser necesarios para salvar la vida de nuestros pacientes en caso de complicaciones cardiovasculares graves. Sin embargo, derivado de sus orígenes y de sus mecanismos de acción, provocan múltiples efectos secundarios, principalmente relacionados con los electrolitos séricos y con el equilibrio ácido base. El adulto mayor es particularmente susceptible a estos efectos adversos, sobre todo los adultos mayores frágiles y especialmente sensibles a las posibles interacciones medicamentosas que son comunes a esa edad, debido, entre otras cosas, a comorbilidad.

Muchos de los efectos adversos que se manifiestan en el adulto mayor y que favorecen el poco apego a este tipo de fármacos tienen que ver más con la esfera de la interacción social que

con interacciones biológicas; los efectos en la continencia urinaria, deseo sexual, necesidad de un baño disponible, etcétera, hacen prioritaria la atención de manera integral del adulto mayor, tal como la geriatría lo hace, para poder incidir en el bienestar del adulto mayor y su núcleo social inmediato.

REFERENCIAS

1. Hilal-Dandan R, Brunton L, editores. Goodman & Gilman Manual de farmacología y terapéutica. 2ª ed. México: McGrawHill-Interamericana, 2015.
2. Linares-Casas J. Perspectivas históricas y contemporáneas de los diuréticos y su rol en la insuficiencia cardiaca. A 50 años de la aparición de furosemide. Parte 1. Un poco de historia. *Insuf Card* 2015;10(2):92-98.
3. Macías J. Utilización de diuréticos en geriatría. *Nefrología* 1990;X(Suplemento 1):101-103.
4. Macías J, Musso C. Nefrogeriatría. En: d'Hyver C, Gutiérrez L. Geriatría. México: El Manual Moderno, 2006;443-447.
5. Sica D. Diuretic-related side effects: Development and treatment. *J Clin Hypertens* 2004;6(9):532-539.
6. De Teresa E. Tratamiento diurético de la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol Supl* 2007;7:34F-44F.
7. CENETEC. Guía de práctica clínica: Interacciones farmacológicas potenciales en la atención del adulto mayor. Consejo de Salubridad general, México, 2013.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Probióticos ¿coadyuvantes en el tratamiento médico?

Probiotics: Adjuvant in the medical treatment?

Parménides Guadarrama-Ortíz,¹ Juan Carlos Flores-Vázquez,² Martha Carnalla-Cortés,² José Alberto Choreño-Parra²

Resumen

La microbiota juega un papel importante en el mantenimiento de la homeostasia de mucosas e influye en la función de órganos y sistemas del cuerpo humano. Diferentes factores pueden producir una disbiosis que resulte en diversas enfermedades. La potencial administración de probióticos para restablecer la microbiota aún es un tema poco familiar para la mayoría de los médicos. En consecuencia, es de vital importancia conocer y analizar la información a favor del uso de ciertas cepas de bacterias intestinales como coadyuvantes del tratamiento médico con el objetivo de regular y aprobar su prescripción mediante un enfoque basado en la evidencia.

PALABRAS CLAVE: Probióticos; disbiosis; microbiota; lactobacilos.

Abstract

Microbiome plays an important role in the maintenance of the mucosae homeostasis and it can exert an influence in the function of organs and systems of the human body. Several factors can lead to dysbiosis which can result in different pathologies. The potential use of probiotics for the re-establishment of gut microbiome is still unfamiliar for most medical doctors. Consequently, it is of major relevance to know and analyze the information in favor of the use of different intestinal bacteria strains as adjuvants in the medical treatment with the aim to regulate and approve their employment by an evidence-based approach.

KEYWORDS: Probiotics; Dysbiosis; Microbiome; Lactobacillus.

¹ Departamento de Neurocirugía.
² Departamento de Investigación.
Centro Especializado en Neurocirugía y Neurociencias México (CENNM), Ciudad de México.

Recibido: diciembre 2017

Aceptado: enero 2018

Correspondencia

Parménides Guadarrama Ortiz
dr.guadarrama.ortiz@cenm.com

Este artículo debe citarse como
Guadarrama-Ortiz P, Flores-Vázquez JC, Carnalla-Cortés M, Choreño-Parra JA. Probióticos ¿coadyuvantes en el tratamiento médico? Med Int Méx. 2018 julio-agosto;34(4):574-581.
DOI: <https://10.24245/mim.v34i4.1878>

ANTECEDENTES

La microbiota gastrointestinal está compuesta por aproximadamente 10^{14} microorganismos vivos, diez veces el número de células eucariontes que forman parte del cuerpo humano. Esto ha dado lugar a que algunos investigadores usen el término “órgano microbiano” para referirse a ella, porque su tamaño sería similar al del hígado (1-1.5 kg de peso).¹

Durante miles de años de coevolución, los microorganismos intestinales han logrado establecer relaciones benéficas con su huésped y actualmente se sabe que algunas funciones de la microbiota son fundamentales para mantener la homeostasia de diversos órganos y sistemas distales al intestino (**Figura 1**). Para ello, se requiere el equilibrio entre las diferentes especies de bacterias que habitan el lumen intestinal. La disbiosis es la ruptura de ese balance entre las especies de microorganismos que forman parte de la microbiota, que se asocia con enfermedades y se caracteriza por alteraciones en la diversidad y las proporciones en las especies de la microbiota.²

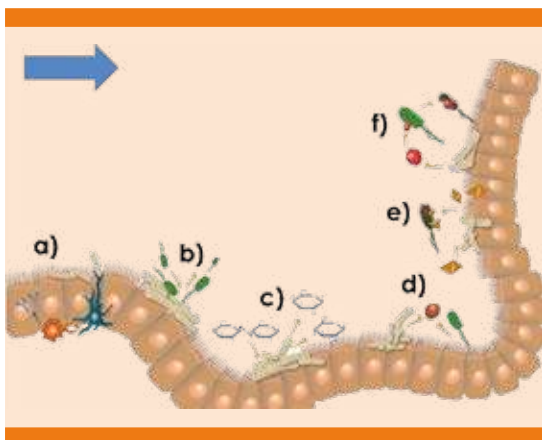


Figura 1. Funciones de la microbiota gastrointestinal. **A.** Estimulación y regulación del sistema inmunitario. **B.** Mantenimiento de las barreras físicas (antagonismo directo). **C.** Metabolismo de carbohidratos. **D.** Competencia de nutrientes. **E.** Producción de metabolitos. **F.** Producción de bacteriocinas.

Muchos factores pueden alterar la microbiota gastrointestinal, entre los que destacan el estrés físico y psicológico, la radiación, alteraciones en la peristalsis y cambios en la dieta. Sin embargo, la administración de antibióticos es, por mucho, la causa más común de disbiosis, ocasionando repercusiones en el huésped al favorecer la colonización por patógenos, lo que frecuentemente resulta en diarrea relacionada con la administración de antibióticos.¹

Existe gran cantidad de información de los posibles efectos benéficos de diversas cepas de probióticos que son prescritos para modificar y restablecer la microbiota gastrointestinal. Su administración en un inicio se basa en investigaciones realizadas en animales o en ensayos *in vitro* (**Figura 1**). No obstante, en la actualidad existen algunos estudios clínicos en humanos que apoyan su utilidad como coadyuvantes del tratamiento médico de diversas enfermedades (**Figura 2**), que son motivo de esta revisión.

Factores determinantes del establecimiento de la microbiota en el recién nacido

El estudio de los mecanismos del establecimiento de la microbiota intestinal es de gran relevancia debido a que pueden identificarse factores que alteran la diversidad de especies bacterianas presentes en el intestino desde el nacimiento. Entre ellos, la vía de nacimiento ha sido por mucho tiempo objeto de investigaciones debido a que se sabe que, durante el parto por vía vaginal, el neonato recibe gran cantidad de bacterias provenientes del aparato genital de la madre.

Al respecto, Grönlund y colaboradores estudiaron las diferencias en la diversidad de bacterias en la microbiota de neonatos nacidos por parto vaginal o por cesárea de madres que recibieron profilaxis microbiana; la microbiota fecal se registró durante seis meses y los signos gastrointestinales se registraron cada dos meses. Se observó mayor



Figura 2. Enfermedades con potenciales implicaciones terapéuticas de la administración de probióticos.

colonización por bifidobacterias en los lactantes nacidos por vía vaginal en comparación con los obtenidos por vía abdominal, aunque todos los infantes fueron colonizados por bacterias entéricas aerobias. Los rangos de colonización por bacterias tipo bifidobacteria y las bacterias del género *Lactobacillus* fueron menores en los nacidos por cesárea que en los nacidos por vía vaginal. La colonización por *Clostridium perfringens* fue significativamente mayor en el grupo nacido por cesárea que en los nacidos por vía vaginal al mes de edad. Los rangos de colonización por *Bacteroides fragilis* difirieron marcadamente entre los grupos de estudio. La colonización por bacteroides tuvo un intervalo de 52 a 79% en los niños nacidos por vía vaginal mientras que en los nacidos por vía abdominal los grados de colonización siguieron siendo significativamente menores en el grupo nacido por cesárea que en el grupo nacido por vía vaginal (36 vs 76%, $p < 0.009$) a los dos y seis meses de edad.³

Ese estudio mostró que la microbiota fecal de los lactantes nacidos por cesárea es muy diferente

de la de los nacidos por vía vaginal, lo que podría tener repercusiones funcionales y riesgo de futuras enfermedades. No obstante, se ha demostrado que otras intervenciones médicas que modifican o repercuten en el curso normal de una gestación también tienen efecto directo en el establecimiento de la microbiota en el recién nacido, entre las que destaca la administración de antibióticos antes del parto. Además, gracias a la mayor proporción de mujeres gestantes con vida laboral activa, hoy día se ha incrementado el número de modificaciones en el cuidado del recién nacido que tienen influencia en la microbiota intestinal, de tal forma que se ha observado que prácticas como el consumo de fórmulas lácteas y el abandono de la lactancia materna conllevan al desequilibrio en la diversidad de bacterias en la microbiota.

Aunque no es motivo de esta revisión, lo anterior es de gran importancia porque existe suficiente evidencia para apoyar la idea de que el riesgo de enfermedades en el periodo inmediato y en el largo plazo después del nacimiento es influido de manera directa por la composición de la microbiota desde los primeros días de vida. Tal es el caso de la enterocolitis necrotizante, enfermedad inflamatoria intestinal, obesidad, desnutrición, asma y otras enfermedades atópicas, cuya incidencia parece estar relacionada con la disbiosis en el recién nacido.⁴

Prescripción de probióticos en la práctica clínica

Los probióticos son microorganismos vivos que actúan como poderosos biomoduladores con un efecto positivo en la salud humana. La definición oficial emitida por el comité de la FAO/WHO es: "microorganismos vivos que, cuando son administrados en la cantidad adecuada, confieren efectos benéficos al hospedero".⁵

Algunas veces los probióticos son llamados "bioterapéuticos" o "farmacobióticos" debido al mal



entendido de que son agentes farmacológicos con efecto específico en una enfermedad; sin embargo, actualmente las diferentes líneas de investigación dan información más sólida de su administración y sus posibles efectos en seres humanos.⁵

Para que éstos puedan comercializarse es necesario que se evalúen antes de su distribución y deben cumplir algunas características generales establecidas por diferentes normas:⁵

1. Deben ser administrados en dosis con concentración mínima de 10^9 microorganismos vivos.
2. En cada cepa deben identificarse sus características genotípicas y fenotípicas.
3. Las cepas usadas no deben ser capaces de transmitir factores de patogenicidad.

Efectos de los probióticos en el recién nacido pretérmino

Un estudio realizado por Mohan y colaboradores tuvo como objetivo investigar el efecto de *Bifidobacterium lactis* Bb12 en el peso, la fermentación intestinal y los parámetros inmunológicos (concentraciones de calprotectina e IgA) en recién nacidos pretérmino. Para ello condujeron un ensayo con distribución al azar doble ciego y controlado por placebo. Se observó que los lactantes que recibieron el probiótico tuvieron ganancia de peso mayor en comparación con el placebo ($p < 0.001$), así como mayor concentración de ácidos grasos de cadena corta en materia fecal ($p < 0.001$), lo que implica mejor digestión en el grupo tratado en comparación con el placebo. La producción de lactato por la microbiota intestinal se incrementó 38% en el grupo tratado con el probiótico en comparación con el placebo ($p < 0.05$), lo que se correlacionó con el número de bifidobacterias en heces fecales ($R = 0.336$) y disminución en el pH de

las heces fecales de los pacientes tratados con el probiótico en comparación con el placebo (5.68 vs 6.38, $p < 0.001$).⁶

Este estudio apoya la administración de probióticos como terapia concomitante a las medidas nutricionales de los recién nacidos pretérmino, lo que podría repercutir en su desarrollo y mejor ganancia ponderal, que resulta en menor riesgo de complicaciones asociadas con el bajo peso al nacer.

Probióticos y respuesta inmunitaria

Algunos componentes del sistema inmunitario, particularmente los que se encargan de la defensa de las mucosas, están constantemente en contacto con bacterias de la microbiota normal. Para evitar reacciones inmunológicas perjudiciales, es necesario que las interacciones entre la inmunidad y el microbioma sean estrictamente reguladas. Por ello, no resulta sorprendente el hecho de que la disbiosis tenga efectos en el sistema inmunológico de un individuo y es lógico suponer que la administración de probióticos para restablecer el equilibrio en la diversidad de especies de microorganismos intestinales también beneficie la inmunidad del huésped.

Al respecto, Kaila y colaboradores evaluaron el efecto de *Lactobacillus GG* en la respuesta inmunitaria en niños bien alimentados con diagnóstico de infección por rotavirus. Los lactantes se dividieron en dos grupos: uno con tratamiento con cepas de lactobacillus y otros con placebo. Se observó una respuesta antígeno no específica mayor durante la fase aguda de la diarrea en ambos grupos, pero esta respuesta fue dos veces mayor en el grupo con tratamiento que en el placebo, fenómeno que fue evidenciado al determinar las concentraciones de IgG, IgA e IgM en el suero de los niños en estudio. En la fase de convalecencia, la IgA antígeno específica contra el rotavirus fue significativamente mayor

en el grupo tratado que en el placebo, porque 90% de los pacientes en el grupo de estudio tuvieron respuesta de IgA frente al rotavirus comparado con 46% del placebo, así como reducción significativa de la duración de la diarrea.⁷ Estos resultados indican que el tratamiento con probióticos como *Lactobacillus GG* funciona como coadyuvante a la respuesta inmunitaria en este caso al rotavirus, con significado clínico al reducir la duración de la diarrea.

Probióticos como coadyuvantes en el tratamiento de infecciones

Gran parte del mantenimiento de la microbiota se debe a relaciones de competencia y comensales que suceden al mismo tiempo entre las diferentes especies de microorganismos presentes en el intestino. De esta forma, la existencia y crecimiento de bacterias patógenas son controlados por la actividad de otras especies que coexisten en el mismo ambiente. Por tal motivo, la administración de ciertos probióticos podría limitar la incidencia de infecciones gastrointestinales o, bien, funcionar como agentes terapéuticos para el tratamiento de la diarrea infecciosa. Asimismo, los productos de la actividad de las bacterias usadas como probióticos podrían tener efectos en la motilidad intestinal.

Gaón y colaboradores realizaron un estudio para evaluar el efecto de las cepas de *Lactobacillus* sp y *Saccharomyces boulardii* en niños con diarrea persistente de diversa causa, a 40% de los cuales se les aisló un organismo patógeno en las heces. En el grupo tratado con el probiótico se observó reducción en el número de deposiciones diarias. Este efecto fue más notorio en el día 5 en comparación con el placebo ($p < 0.001$). Se mostró que los pacientes tratados con *Lactobacillus* sp y *Saccharomyces boulardii* tuvieron recuperación más rápida de la diarrea en comparación con los que recibieron placebo (duración de 2 y 4 en el grupo placebo vs

1.5 y 3.2 días en el grupo tratado; $p < 0.025$ y $p < 0.002$, respectivamente).⁸

Además del lumen intestinal, la homeostasia en otras mucosas también depende del equilibrio en la flora bacteriana que coloniza su superficie. Tal es el caso de la mucosa respiratoria y vaginal. Estudios realizados recientemente en los que se efectuó la administración vía vaginal e incluso por vía oral de *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 y *Lactobacillus fermentum* RC-14 en comparación con un placebo demostraron efectos benéficos de los probióticos en mujeres sanas al modular la microbiota vaginal. Reid y colaboradores asignaron a un grupo de mujeres sin antecedente de infecciones urogenitales a recibir ambas cepas de *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 y *Lactobacillus fermentum* RC-14 en una cápsula vaginal durante 90 días y las compararon con mujeres que recibieron placebo. Se tomaron cultivos vaginales los días 0, 28, 60 y 90 después del tratamiento para evaluar las especies de bacterias presentes en la mucosa vaginal mediante la tinción de Gram y estadificando la escala de Nugent (indicando flora normal, intermedia o vaginosis bacteriana). Las pacientes no reportaron ningún efecto adverso asociado con la terapia de probióticos, al tiempo 0 se encontró que 25% de las pacientes tenía vaginosis bacteriana asintomática. El 24% de las pacientes en el grupo placebo padeció vaginosis bacteriana a los 36 días y 16% más al día 56; en comparación con el grupo tratado con los probióticos en el que ninguna paciente padeció vaginosis bacteriana a los 56 días ($p < 0.05$). La escala de Nugent mostró que los lactobacilos estuvieron presentes en 94% de las mujeres en el grupo tratado al día 35 ($p 0.08$) y en 97% al día 56 ($p 0.05$) con respecto al control. Los cultivos demostraron que los lactobacilos vaginales a las cuatro semanas incrementaron significativamente ($p < 0.01$), reduciendo las levaduras y bacterias coliformes (bacilos gramnegativos, $p < 0.01$). Se reportó alivio de la vaginosis bacteriana en 59% en el



grupo tratado en comparación con el placebo ($p < 0.01$).⁹

Estos resultados concuerdan con las observaciones de otro estudio realizado por Anukan y colaboradores en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de vaginosis bacteriana mediante citología y puntuación en la escala de Nugent. Un grupo de mujeres fue tratado con metronidazol y un placebo mientras que el resto de las participantes recibieron metronidazol y la suplementación con probióticos (*Lactobacillus rhamnosus* GR-1 y *Lactobacillus fermentum* RC-14). Después de 30 días de tratamiento 88% de las mujeres en el grupo tratado con antibióticos y probióticos tuvieron puntuación normal en la escala de Nugent en comparación con 40% en el grupo antibiótico y placebo ($p < 0.001$).¹⁰

En conjunto, ambos trabajos revelan la capacidad de los probióticos para restablecer la flora bacteriana de otras mucosas diferentes al intestino y de limitar el crecimiento de cepas patógenas, reduciendo la incidencia de infecciones.

Probióticos como antagonista de patógenos

Diferentes cepas de bacterias que habitan el tubo gastrointestinal tienen la capacidad de sintetizar diversos péptidos con actividad antimicrobiana, denominados bacteriocinas. Por ejemplo, sobrenadantes de cultivos de *L. acidophilus* han demostrado, incluso, tener actividad significativa contra *P. aeruginosa* resistente a múltiples fármacos.¹¹

El mecanismo por el que las bacteriocinas afectan el crecimiento bacteriano ocurre en la membrana celular, alterando su estabilidad y permeabilidad al formar complejos con los canales iónicos que alteran el flujo de protones. Los sobrenadantes de lactobacilos han demostrado, incluso, disminuir las señales del *quorum sensing* mediante las que las bacterias patógenas

se comunican para coordinar ciertas actividades, interfiriendo con la formación de biopelículas en el intestino, por lo que pueden ser una promesa ante la emergencia de cepas multirresistentes a antibióticos.¹¹

Simbióticos en trastornos de la motilidad intestinal

Los prebióticos son pequeñas cadenas de carbohidratos que resisten la digestión que sirven como sustrato para las bacterias intestinales.⁹ Los simbióticos son productos que contienen pre y probióticos. De esta forma, los prebióticos favorecen selectivamente la proliferación de las cepas probióticas que los acompañan.¹²

En un estudio realizado por Malpeli y colaboradores para evaluar el tiempo de tránsito intestinal en mujeres sanas antes y después de consumir yogur con *Bifidobacterium* BB-12, *Lactobacillus casei* CRL 431 y fibra (simbiótico) en comparación con un placebo, se encontró que el consumo del simbiótico redujo en 27.6 y 40.9% el tiempo de tránsito intestinal a las 24 horas ($p < 0.005$) e, incluso, 48 horas ($p < 0.001$) después de su consumo, respectivamente. En pacientes con estreñimiento se observó reducción de 27.5% en el tiempo de tránsito intestinal a 19 horas ($p < 0.05$) con efecto clínico relevante al reducir la distensión abdominal ($p < 0.05$).¹²

Probióticos como coadyuvantes de la vacunación

Un ensayo clínico realizado por Rizzardini y colaboradores tuvo como objetivo primario determinar el efecto de cada una de las dos cepas de probióticos *Bifidobacterium* BB-12 y *L. casei* 431 en la respuesta de anticuerpos específica inducida por vacunación contra el virus de la influenza. El estudio fue con distribución al azar, doble ciego, controlado por placebo, en paralelo en adultos sanos voluntarios. Los productos fueron consumidos durante seis semanas, dos

semanas antes y cuatro semanas después del reto inmunológico con la vacuna de influenza estacional. Se observaron concentraciones incrementadas de las subclases IgG1 e IgG3 de anticuerpos específicos contra influenza en los sujetos tratados con ambas cepas ($p < 0.01$), con mayor diferencia en el grupo tratado con *Bifidobacterium* BB-12 ($p < 0.016$) respecto a los sujetos que no recibieron los probióticos. La IgA específica inducida por la vacunación en saliva se incrementó en ambas cepas BB-12 ($p < 0.017$) y *L. casei* 431 ($p < 0.035$) en comparación con el placebo; la diferencia en el grupo tratado con BB-12 fue más significativa ($p < 0.05$).¹³

Lo anterior sugiere que los probióticos podrían incrementar la capacidad del sistema inmunológico de montar respuestas específicas contra diferentes patógenos. Sin embargo, el mecanismo por el que ocurre ese fenómeno aún es motivo de controversia.

Probióticos en la prevención de infecciones de las vías aéreas superiores

Un metanálisis de Cochrane realizado en 2013 analizó el resultado de 13 ensayos clínicos que incluyó 3720 niños en el que se comparó la administración de probióticos vs placebo y su efecto en la incidencia de infecciones agudas de vías respiratorias superiores (IAVRS). Se encontró reducción de 47% en el número de episodios de IAVRS, así como en su duración en los grupos tratados con el probiótico, además de reducción del consumo de antibióticos y del ausentismo escolar relacionados con IAVRS.¹⁴ Sin embargo, para interpretar los resultados debe considerarse la gran variabilidad de los grupos en los diferentes estudios analizados.

Probióticos y enfermedad de Alzheimer

Los estudios previos revelan que la terapia con probióticos por vía oral puede mejorar la homeostasia de mucosas que se encuentran distantes al

intestino. En ese orden de ideas, algunos autores consideran que los efectos de la microbiota en el cuerpo humano pueden influir en la función de sistemas aún más lejanos, como es el caso del sistema nervioso central. De hecho, algunas observaciones han demostrado que las alteraciones en la microbiota intestinal pueden influir en el riesgo de padecer trastornos neurológicos crónicos.

Al respecto, Akbari y colaboradores evaluaron si el tratamiento con probióticos ayuda a mejorar el trastorno cognitivo y metabólico en pacientes de 60 a 95 años con enfermedad de Alzheimer. Un grupo recibió leche y otro, leche complementada con probióticos *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* y *Lactobacillus fermentum* (2×10^9 UFC) durante 12 semanas. En la evaluación de la miniprueba del estado mental (*Mini-Mental State Examination*, MMSE) a las 12 semanas del tratamiento se observó mejoría en la calificación del grupo tratado con el probiótico en comparación con el placebo ($p < 0.001$). Entre los parámetros metabólicos evaluados se encontró reducción de la proteína C reactiva altamente sensible (-17.6%, $p < 0.001$) en el grupo tratado, así como del índice HOMA (3.4%, $p < 0.001$) e incremento del índice QUICKI (por sus siglas en inglés, *quantitative insulin sensitivity check index*, $p = 0.006$). Se observó influencia en el perfil lipídico en el grupo tratado con el probiótico al encontrarse reducción en los triglicéridos ($p = 0.003$), así como en el colesterol-VLDL ($p = 0.003$). El tratamiento con el probiótico también se asoció con reducción de las concentraciones de malondialdehído ($p < 0.001$). No se reportaron efectos adversos en el grupo tratado con probióticos.¹⁵

Por tanto, la administración de probióticos podría beneficiar a los pacientes con enfermedad de Alzheimer, sobre todo, si éstos son diagnosticados de manera temprana. Los mecanismos responsables de los fenómenos observados en el estudio mencionado aún se están determinando.



CONCLUSIONES

Los probióticos son una promesa para el desarrollo de nuevas estrategias en el tratamiento de diferentes enfermedades pertenecientes a todas las ramas de la medicina, porque han demostrado su utilidad en varios estudios clínicos. Sin embargo, el conocimiento de los mecanismos implicados en sus efectos en la salud aún son tema de intensa investigación. No obstante, el acercamiento y la familiarización con la evidencia de su utilidad es de vital importancia entre los médicos para fomentar la búsqueda de nuevas estrategias dirigidas a mejorar el tratamiento de diversas enfermedades, muchas de las cuales han superado las medidas terapéuticas más novedosas. Asimismo, hace falta esclarecer la regulación por las entidades gubernamentales porque se encuentra ausente debido a que su comercialización nacional es como complementos alimenticios y los diversos beneficios que los probióticos prestan a la salud han demostrado en los diversos ensayos tener una relación dependiente de las características fenotípicas y genotípicas de las cepas bacterianas administradas. La seguridad de su administración en situaciones especiales es otro punto que hace falta esclarecer en los casos especiales; en los pacientes inmunodeprimidos, oncológicos, con enfermedades autoinmunitarias y con desnutrición debe tenerse especial precaución porque a pesar de que en los estudios no se han vinculado con efectos adversos, esos estudios sólo se han realizado en sujetos sin estas complicaciones y su prescripción en tales casos debe hacerse con precaución.

REFERENCIAS

- Hawrelak JA, Myers SP. The causes of intestinal dysbiosis: a review. *Altern Med Rev* 2004 Jun;9(2):180-97.
- Chimenos-Küstner E, Giovannoni ML, Schemel-Suárez M. Dysbiosis as a determinant factor of systemic and oral pathology: importance of microbiome. *Med Clin (Barc)* 2017 Oct 11;149(7):305-309.
- Grönlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999 Jan;28(1):19-25.
- Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol* 2014;5:427.
- Toscano M, De Grandi R, Pastorelli L, Vecchi M, Drago L. A consumer's guide for probiotics: 10 golden rules for a correct use. *Dig Liver Dis* 2017 Aug 1. pii: S1590-8658(17)30986-6.
- Mohan R, Koebnick C, Schildt J, Mueller M, Radke M, Blaut M. Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 supplementation on body weight, fecal pH, acetate, lactate, calprotectin, and IgA in preterm infants. *Pediatr Res* 2008 Oct;64(4):418-22.
- Kaila M, Isolauri E, Soppi E, Virtanen E, Laine S, Arvilommi H. Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain. *Pediatr Res* 1992 Aug;32(2):141-4.
- Gaón D, García H, Winter L, Rodríguez N, Quintás R, González SN, Oliver G. Effect of *Lactobacillus* strains and *Saccharomyces boulardii* on persistent diarrhea in children. *Medicina (B Aires)* 2003;63(4):293-8.
- Reid G, Charbonneau D, Erb J, Kochanowski B, et al. Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003 Mar 20;35(2):131-4.
- Rizzardini G, Eskesen D, Calder PC, Capetti A, Jespersen L, Clerici M. Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis*, BB-12® and *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei*, *L. casei* 431® in an influenza vaccination model: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr* 2012 Mar;107(6):876-84.
- Al-Mathkhury HJ, Ali AS, Ghafil JA. Antagonistic effect of bacteriocin against urinary catheter associated *Pseudomonas aeruginosa* biofilm. *N Am J Med Sci* 2011 Aug;3(8):367-70.
- Malpeli A, González S, Vicentin D, Apás A, González HF. Randomised, double-blind and placebo-controlled study of the effect of a synbiotic dairy product on orocecal transit time in healthy adult women. *Nutr Hosp* 2012 Jul-Aug;27(4):1314-9.
- Anukam K, Osazuwa E, Ahonkhai I, Ngwu M, Osemene G, Bruce AW, Reid G. Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Microbes Infect* 2006 May;8(6):1450-4.
- Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Feb 3;(2):CD006895.
- Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, Bahmani F, Kouchaki E, Tamtaji OR, et al. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. *Front Aging Neurosci* 2016 Nov 10;8:256



EN PROCESOS DOLOROSOS DE DIVERSA ETIOLOGÍA

Stadium

Dexketoprofeno trometamol



ANALGESIA PURA DE GRAN VALOR

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

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

Estudios comparativos muestran superioridad de

Stadium

Vs. KETOROLACO

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



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

Solución Inyectable Reg. No.: S31M2004 SSA IV - Tabletas Reg. No.: S06M2002 SSA IV

RÁPIDO
inicio de acción



Una tableta de 25 mg
cada 8 hrs.

Num. de Entrada: 153300020C1711

EXCELENCIA ANALGÉSICA • SÓLO EL ENANTIÓMERO PURO 100% ACTIVO





Perspectivas del síndrome de supresión etílica: tratamiento a la mexicana

Perspectives about withdrawal alcoholic syndrome: Mexican treatment.

Daniel Rebolledo-García,¹ Diana Laura Granados-Moreno,² Perfecto Oscar González-Vargas³

Resumen

El síndrome de supresión etílica es un problema de salud pública de especial atención en hospitales de segundo nivel en México. Clasificado como un padecimiento neuropsiquiátrico, la evidencia actual refleja daño sistémico más allá del sistema nervioso central. El manejo de estos pacientes se efectúa en las salas de hospitalización de Medicina Interna, cuando los síntomas son severos, requiere un abordaje multisistémico en la Unidad de Cuidados Intensivos. Si bien los criterios diagnósticos de la Sociedad Americana de Psiquiatría no se han modificado en las últimas ediciones (DSM-4 y 5), el tratamiento durante la última década se ha extendido por el gran espectro de opciones terapéuticas. El costo de hospitalización es elevado debido a las múltiples comorbilidades acompañantes encontradas en el paciente alcohólico. La finalidad de este trabajo es realizar una reseña de la perspectiva internacional y nacional de las diferentes guías en el manejo del cuadro, recordando que sobre el clínico a menudo recae la decisión terapéutica individualizada en cada caso.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de supresión etílica; alcoholismo.

Abstract

Alcohol withdrawal syndrome is a public health problem of special attention in second level hospitals in Mexico. Classified as a neuropsychiatric condition, the current evidence reflects systemic involvement beyond the central nervous system. The management of these patients is carried out in the internal medicine hospitalization rooms; when the symptoms are severe, it requires a multisystemic approach in the Intensive Care Unit. Although the diagnostic criteria of the American Psychiatric Society have not been modified in the last editions (DSM-4 and 5), treatment during the last decade has been extended by the wide spectrum of therapeutic options in its management. The cost of hospitalization is high due to the multiple accompanying comorbidities found in the alcoholic patient. Therefore, the purpose of this paper is to review the international and national perspective of the different guidelines in the management of the disease, recalling that on the seasoned clinician falls the individualized therapeutic decision in each case.

KEYWORDS: Alcohol withdrawal syndrome; Alcoholism.

¹ Residente de segundo año de Medicina Interna, Hospital General Dr. Nicolás San Juan, Toluca, Estado de México.

² Médico pasante del Servicio Social, Unidad de Medicina Familiar núm. 250 del IMSS, Toluca, Estado de México.

³ Neurólogo, Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini Sáenz, Toluca, Estado de México.

Recibido: marzo 2018

Aceptado: abril 2018

Correspondencia

Daniel Rebolledo García
neurosrc1967@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Rebolledo-García D, Granados-Moreno DL, González-Vargas PO. Perspectivas del síndrome de supresión etílica: tratamiento a la mexicana. Med Int Méx. 2018 julio-agosto;34(4):582-593. DOI: <https://10.24245/mim.v34i4.2086>



ANTECEDENTES

El síndrome de supresión ética se define como los signos y síntomas posteriores a la suspensión de la ingesta alcohólica que clásicamente se manifiestan en las primeras 48 horas en los individuos alcohol-dependientes, en distintos grados con una constelación amplia de datos clínicos neuropsiquiátricos.¹ Las formas leves no necesariamente requieren tratamiento sintomático, las formas graves (como el delirium tremens) requieren soporte multiorgánico y vigilancia en la unidad de cuidados intensivos. El **Cuadro 1** engloba los conceptos que definen el síndrome de supresión ética según los lineamientos del DSM-5.²

El diagnóstico del delirium tremens se establece si el paciente cumple criterios de delirio y de síndrome de supresión ética, según el DSM-5.¹ Los criterios de delirium tremens se resumen en el **Cuadro 2**.

La historia clínica detallada orienta al clínico a pensar en ese estado confirmando el diagnóstico (**Figura 1**), de manera ordenada, clasificando la gravedad del cuadro, seleccionando un adecuado régimen de tratamiento, vigilando las comorbilidades subyacentes a la dependencia del alcohol (encefalopatía de Wernicke, caídas, traumatismo craneoencefálico, trastornos del

Cuadro 1. Criterios del DSM-5 de síndrome de supresión ética

Al menos dos de los siguientes puntos se necesitan para establecer el diagnóstico:

- Ansiedad
- Temblor
- Cefalea (semilogía similar a la cefalea por resaca)
- Desorientación visuoespacial
- Agitación
- Delirio
- Alucinaciones (táctiles, visuales, auditivas)
- Diaforesis
- Taquicardia
- Crisis hipertensiva

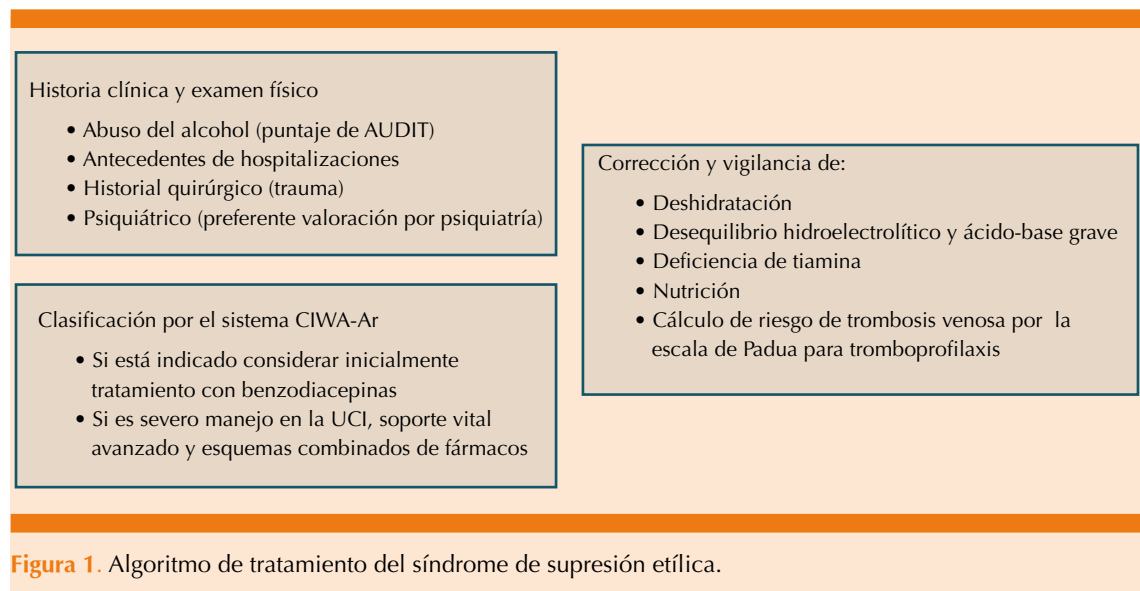
Cuadro 2. Criterios de diagnóstico de delirium tremens según el DSM-5

- Disminución súbita de la atención y la conciencia.
- Alteración en la atención, conciencia, memoria, orientación, lenguaje, capacidad visuoespacial, percepción o de todas estas habilidades que produzca un cambio del nivel normal y fluctúe en intensidad durante el día.
- Alteraciones en la memoria, orientación, lenguaje, capacidad visuoespacial o percepción.
- Ausencia de evidencia de coma u otros trastornos neurocognitivos en evolución o crónicos con diagnóstico previo.

estado de ánimo) y las alteraciones sistémicas concomitantes (desequilibrio hidroelectrolítico, desnutrición, disfunción renal, hepática, cardíaca [miocardiopatía dilatada enólica] y neuromuscular [neuropatía, miopatía por consumo de alcohol]) frecuentemente encontradas en estos pacientes.³

Epidemiología

El abuso del alcohol en las sociedades occidentales se aproxima a 20%, se estima que alguna vez en su vida 20% de los hombres y 10% de mujeres tendrán esta condición clínica, definida como problemas de repetición por abuso del alcohol en 2 de 11 áreas de la vida; 50% tiene alguna vez un episodio de síndrome de supresión ética; el riesgo se incrementa linealmente con la cantidad y la frecuencia de la ingesta, es más común encontrarlo en casos de consumo de más de 8 copas al día por múltiples días continuos. El 40% de los pacientes con accidentes de tráfico que ingresan en una sala de urgencias tiene ingesta de alcohol o dependencia crónica del mismo. Sin embargo, las series internacionales señalan baja prevalencia del síndrome de supresión ética, por ejemplo, en Estados Unidos se ha establecido un intervalo de 5 a 20%, aproximadamente 8 millones de personas con dependencia crónica según el reporte de 2013 de *National Survey on Drug Use and Health*.⁴ En el Reino Unido se encuentran reportes menores a 5%, los costos hospitalarios anuales se aproximan a 1.5 mil



millones de euros, con hospitalización promedio de 26 días.^{2,4} En México el alcohol es la sustancia psicoactiva más consumida.⁵ De acuerdo con la Secretaría de Salud 77% de la población mayor de 18 años consume alcohol y 6 millones de ellos son dependientes. Es causa de muerte de 4000 personas al año, lo que coloca a nuestro país entre los primeros con mayor mortalidad por alcoholismo en el mundo, es un verdadero problema creciente de salud pública que consume gran parte de los insumos hospitalarios debido a que se trata de pacientes de difícil manejo.⁶

Fisiopatología breve

La tolerancia al alcohol ocurre cuando su ingestión crónica induce cambios adaptativos que incrementan el consumo de la sustancia para producir el mismo efecto. Es dependiente de la dosis, duración y frecuencia de consumo, es el resultado de la adaptación farmacocinética (metabólico) o farmacodinámica (celular o funcional).⁷

El mecanismo de intoxicación por el alcohol y del síndrome de supresión etílica es complejo.

Los efectos clínicos pueden explicarse por la interacción del etanol con varios neurotransmisores y receptores en diversas zonas del cerebro, incluyendo los receptores GABA, glutamato (NMDA) y opioides. Los cambios que resultan de la neurotransmisión inhibitoria y excitatoria producen el desequilibrio de la neurotransmisión central que causa los síntomas del síndrome de supresión etílica. La ingestión crónica inhibe los receptores glutamatergicos NMDA y tiene un efecto agonístico GABAérgico en el receptor tipo A (canal de Cl⁻) postsináptico, provocando la regulación a la baja de los primeros y la sobreexpresión de los segundos, lo que incrementa la tolerancia. Debido a la supresión crónica de la transmisión excitatoria, el cerebro incrementa la producción de otros neurotransmisores excitatorios, principalmente en los núcleos noradrenérgicos, serotoninérgicos y dopaminérgicos, que explican muchos de los síntomas del síndrome de supresión etílica.^{8,9}

Los síntomas clínicos del alcohol pueden clasificarse como tempranos (24-48 horas), tardíos (más de 48 horas) o menores y mayores, la bibliografía refiere inicios más tempranos



incluso en las primeras 8 horas después de la suspensión, el zenit de los síntomas ocurre a las 72 horas y el nadir en el día 5-7 de abstinencia.^{10,11} El nivel de hiperactividad autonómica y la existencia de delirio son los principales determinantes de la progresión *in crescendo* a los síntomas mayores (**Figura 2**). Las tres “T” (temperatura, temblor, taquicardia) del delirium tremens quizá sean los signos tempranos del síndrome de supresión etílica, a pesar de que el delirium tremens necesita las alteraciones cognitivas para establecer su diagnóstico. El insomnio, la inquietud, la agitación, la náusea, el vómito, las mialgias, el temblor, la hipertensión sistólica y la taquicardia pueden progresar a la desorientación y al deterioro cognitivo agudo. Si ocurren crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas, suceden en etapas tempranas del síndrome de supresión etílica y se consideran en la clasificación de epilepsia como crisis sintomáticas, remitiendo al terminar el cuadro agudo. La “alucinosis” puede ocurrir de manera

temprana, especialmente en pacientes que han consumido alcohol de manera prolongada. Pueden tratarse de alucinaciones auditivas, aunque en algunos casos sobrevienen alteraciones múltiples de la percepción, el hecho de ser únicamente auditivas distingue los casos de los asociados con el delirium tremens.^{12,13}

El tiempo en el curso del síndrome de supresión etílica y la severidad de los síntomas deben ser estrechamente vigilados para identificar los tratamientos más efectivos. En la práctica diaria esto puede hacerse con instrumentos de medición como el *Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale, revised* (CIWA-Ar por sus siglas en inglés), que se muestra en el **Cuadro 3**. Los puntajes del CIWA-Ar establecen un intervalo de puntos de 0-67, puntajes menores de 8 indican un síndrome de supresión etílica leve que no requiere tratamiento sintomático, de 8-15 puntos se trata de pacientes con respuesta moderada al tratamiento con benzodiacepinas y los mayores

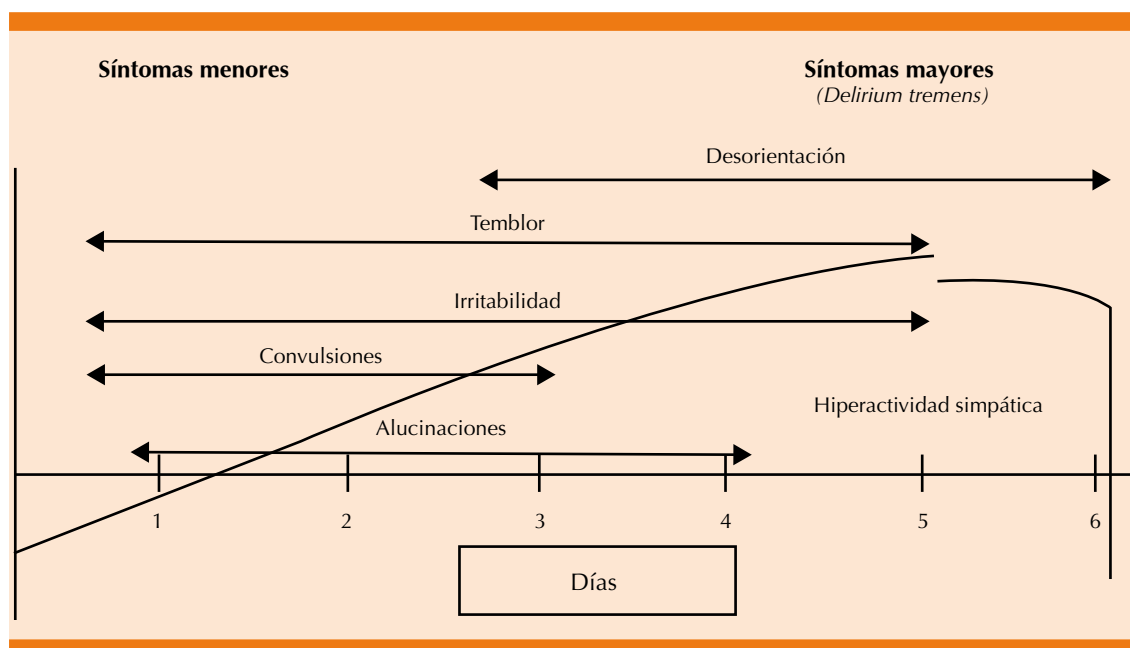


Figura 2. Características del síndrome de supresión etílica. Modificado de Mayo Clinic Proc 1995.

Cuadro 3. Escala *Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale, revised (CIWA-Ar)*

Náusea y vómito. Preguntar:	Ansiedad. Preguntar si se siente nervioso. Observación
¿Se siente mal del estómago?	0 Tranquilo
¿Ha vomitado?	1 Ligeramente ansioso
0 Sin náusea ni vómito	4 Moderadamente ansioso
2 Náusea ligera sin vómito	7 Se mueve sin cesar
4 Náusea intermitente a horcajadas	Trastornos visuales. Preguntar: ¿está viendo algo que le inquieta?
Temblores: observación	0 No hay
0 Sin temblor	1 Sensibilidad leve
1 Temblor no visible pero puede sentirse al tacto	3 Sensibilidad moderada
4 Temblor visible con las manos extendidas	5 Alucinaciones graves
7 Temblor severo incluso con las manos en reposo	6 Alucinaciones continuas
Sudoración paroxística. Observación	Trastornos nociceptivos. Preguntar: ¿siente algo en la piel?
0 Sin sudor	0 No
1 Sudor en las palmas	1 Prurito, parestesias, adormecimiento
4 Sudor visible en la frente	2 Síntomas previos leves
7 Sudoración profusa generalizada	3 Síntomas anteriores moderados
Agitación. Observación	5 Alucinaciones graves
0 Actividad normal	7 Alucinaciones continuas
1 Actividad mayor a la normal	Trastornos auditivos. Preguntar: ¿está escuchando algo?
3 Moderadamente inquieto	0 No
Cefalea. No considerar mareo	1 Intensidad para asustarse leve
0 No hay	3 Intensidad para asustarse moderada
1 Muy leve	5 Alucinaciones auditivas graves
2 Moderada	7 Alucinaciones auditivas continuas
3 Moderadamente grave	Orientación y sensorio. Preguntar tiempo, lugar y espacio.
4 Grave	0 Orientado
5 Muy grave	1 No puede añadir datos en serie
6 Extremadamente grave	2 Desorientado para la fecha en menos de dos días
	3 Desorientado para la fecha en más de dos días
	4 Desorientado en tiempo, lugar y persona

Puntaje total de CIWA: _____

de 15 tienen cuadros severos y probablemente cuadro de delirium tremens.^{14,15}

Los criterios de síndrome de supresión etílica y delirium juntos integran el cuadro de delirium tremens con base en los criterios de los **Cuadros 1 y 2**. La verdadera prevalencia de este cuadro

aún es controvertida, se estima que sólo 3 a 5% de los pacientes con síndrome de supresión etílica lo padecen. El cuadro comienza, en general, en el tercer día posterior a los síntomas menores del síndrome de supresión etílica con duración de incluso 8 días (promedio 2-3 días), tiene mortalidad de 4% durante la hospitaliza-



ción, cuyas causas pueden ser la hipertermia, arritmias cardíacas letales, complicaciones de las crisis convulsivas y trastornos sistémicos agregados. Los factores más importantes en el pronóstico del delirium tremens son:¹⁵ puntajes de CIWA-Ar > 15, presión sistólica > 150 mmHg, frecuencia cardíaca > 100 lpm, crisis convulsivas generalizadas durante el episodio de delirium tremens (hasta 20% de los pacientes), edad avanzada y suspensión reciente de otros depresores del sistema nervioso central.

Los predictores tardíos del delirium tremens son las anomalías hidroelectrolíticas (hipocalcemia, hipomagnesemia), la trombocitopenia y enfermedades respiratorias, cardiovasculares y gastrointestinales concomitantes.¹⁵⁻¹⁷ En 2014 Maldonado y su grupo¹⁸ realizaron un estudio piloto prueba para la evaluación de una nueva escala denominada *Prediction of Alcohol Withdrawal Severity Scale* (PAWSS por sus siglas en inglés) para la predicción en la aparición de delirium tremens, además de clasificar a los pacientes que se benefician del tratamiento farmacológico, con 100% de sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo. Al momento los resultados de esa escala no se han valorado en otras series, por lo que la aparición del delirium tremens es impredecible.

Los diagnósticos diferenciales del síndrome de supresión etílica deben valorarse de acuerdo con el contexto clínico individualizado, las comorbilidades subyacentes y las principales causas de deterioro del estado de alerta dentro del contexto hospitalario. El **Cuadro 4** incluye al menos 10 diagnósticos posibles neurológicos primarios, secundarios y sistémicos de acuerdo con las series internacionales revisadas que es obligado buscar y reclasificar en el diagnóstico del paciente con síndrome de supresión etílica.¹⁹

Tratamiento

La piedra angular del tratamiento es reducir la severidad de los síntomas y la prevención de la progresión del síndrome de supresión etílica del delirium tremens. Los fármacos sedantes-hipnóticos se recomiendan como primera línea de tratamiento y terapias coadyuvantes de soporte. El mejor tratamiento para la prevención del delirium tremens es la identificación y tratamiento de las comorbilidades *per se* crónicas subyacentes del paciente. Los puntos de relevancia en el tratamiento incluyen:¹⁵ control de la agitación, reducción y control de las crisis convulsivas, disminución de contusiones y riesgo de muerte, manejo y soporte sistémico, en casos posibles detoxificación y rehabilitación a largo plazo.

El protocolo de manejo en el delirium tremens incluye un examen físico detallado y los exámenes bioquímicos necesarios para identificar y tratar problemas que pueden contribuir a la progresión del síndrome de supresión etílica o al empeoramiento del delirium tremens. El manejo multisistémico es igual al de otro tipo de pacientes e incluye monitoreo cardíaco, medición de marcadores bioquímicos básicos, adecuada hidratación, corrección de la lesión renal aguda, control de focos infecciosos agregados, con nutrición oral-enteral, una línea central venosa periférica debe tenerse siempre disponible, las centrales deben reservarse para los casos graves, que ameriten un manejo avanzado multiorgánico, siempre tomando en cuenta que las crisis de hipoglucemia pueden precipitar una crisis aguda de encefalopatía de Wernicke o la cardiomiopatía dilatada similar al beriberi secundaria a la deficiencia de tiamina en pacientes con factores de riesgo de cardiopatía enólica. A pesar de que la tiamina (un esquema común son 500 mg IV en 30 minutos durante tres días) y los multivitamínicos están indicados por vía oral, no hay evidencia de que la reposición de magnesio prevenga la aparición de la encefalopatía.

Cuadro 4. Diagnósticos diferenciales durante el protocolo del síndrome de supresión etílica

Diagnóstico diferencial	Comentario
Hiponatremia	Debido a la escasa ingesta oral, deshidratación y uremia, se manifiesta como delirio hipoactivo
Encefalopatía	Ictericia, hematemesis, melena, asterixis, ascitis, inversión del ciclo circadiano
Neumonía	Fiebre, tos, hipoxemia, delirio antes de la supresión etílica
Encefalitis/meningitis	Fiebre, síndrome meníngeo y datos focales, resonancia magnética nuclear o tomografía computada anormales
Traumatismo craneal	Pérdida del estado de alerta, sangrado ótico o nasal, pupilas puntiformes, déficit neurológico focal
Tirotoxicosis	Antecedente de enfermedad tiroidea. Tiromegalia, exoftalmos, lago-oftalmos
Intoxicación por litio	Antecedente de enfermedad psiquiátrica, abuso de drogas, diarrea, fiebre, administración de AINEs o diuréticos
Atropina/intoxicación por tricíclicos	Fiebre, piel seca y caliente, pupilas dilatadas. Alteraciones del electrocardiograma (QT alargado)
Psicosis	Alucinaciones de larga duración. Alteraciones del sensorio
Intoxicación por antidepresivos	Administración de inhibidores de la recaptura de serotonina (ISRS), diarrea, mioclonos, alteraciones del sensorio
Encefalopatía subaguda + convulsiones relacionadas con el síndrome de supresión etílica	Días posteriores a la suspensión del alcohol; crisis focales con o sin deterioro del estado de alerta con parálisis de Todd concomitante; puede haber estado epiléptico no convulsivo o sólo hallazgos en el electroencefalograma (EEG). En el EEG con ondas lentas focales, patrón de descargas laterales, resonancia magnética con hiperintensidades reversibles en modo T2-FLAIR

falopatía de Wernicke. En caso de manifestarse el cuadro se recomiendan dosis altas de tiamina (500 mg/día vía durante cinco días). Los cuidados integrales de soporte deben ser idealmente en una habitación con adecuada entrada de luz, bien iluminada, ayudándole al enfermo a reorientarse en tiempo, lugar y espacio, con objetos de uso personal que le hagan sentir un entorno familiar.²⁰

La piedra angular en el tratamiento del delirium tremens son las benzodiazepinas. Ninguno de los fármacos depresores del sistema nervioso central en monoterapia ha demostrado ser mejor que otro. En el **Cuadro 5** se resumen los regímenes más comunes de la administración de benzodiazepinas, primordialmente diazepam y lorazepam. Las dosis pueden variar en cada situación individual, se han descrito requerimientos incluso tan altos de 2000 mg/día de diazepam; en la administración de dosis plenas

de benzodiazepinas es preferente la vigilancia estrecha en la unidad de cuidados intensivos, que confiere mejor vigilancia neurológica y tratamiento de los efectos adversos de estos fármacos.^{20,21}

La mayor parte de las series en la bibliografía prefieren al diazepam sobre otras benzodiazepinas por la seguridad en su administración y la eficacia en el tratamiento del síndrome de supresión etílica, incluso sobre otros fármacos descritos, como carbamazepina, gabapentina, topiramato, quetiapina y baclofeno.^{22,23} Los puntos que respaldan su administración son:

- El diazepam IV tiene inicio de acción y meseta de efecto sedante menores que el lorazepam, lo que sugiere que este agente debería ser el preferido para la remisión rápida de los síntomas menores del síndrome de supresión etílica.



Cuadro 5. Tratamiento sugerido del delirium tremens

Regímenes de diazepam

Régimen 1: administrar 20-40 mg de diazepam por vía oral o intravenosa cada 1-4 horas como sea necesario.

Régimen 2: comenzar tratamiento con 5 mg vía intravenosa (2.5 mg/minuto)

- Si es necesario, repetir 10 minutos después.
- Si es necesario, aumentar a 10 mg la dosis 10 minutos después.
- Repetir 10 mg 10 minutos después.
- Si es necesario, aumentar la dosis a 20 mg 10 minutos después.
- Continuar administrando 5-20 mg/hora, como sea necesario.

Regímenes de lorazepam

Régimen 1: administrar 8 mg de manera subcutánea, vía intramuscular u oral, cada 15 minutos como sea necesario. Después de que el paciente reciba 16 mg, si el delirium tremens es severo, administrar un bolo de 8 mg intravenoso. Entonces continuar con 10-30 mg/hora.

Régimen 2: administrar 1-4 mg vía intravenosa cada 15 minutos, como sea necesario.

Alternativamente, administrar 1-40 mg vía intramuscular cada 30-60 minutos, como sea necesario.

Continúe cualquiera de las dosis cada hora para mantener el estado de somnolencia.

En adición a las benzodiazepinas, administrar medicación coadyuvante con antipsicóticos como haloperidol para el control de la agitación psicomotriz o las alucinaciones [0.5-5 mg vía intravenosa o intramuscular cada 30-60 minutos como sea necesario, no exceder 20 mg o 0.5-5 mg vía oral cada 4 horas sin sobrepasar 30 mg.

Modificado de la referencia 14.

- Cuando se llega al control del síndrome de supresión etílica, la excesiva sedación secundaria a la administración de las benzodiazepinas es menor con diazepam IV por la meseta más breve que el lorazepam, lo que permite el asesoramiento continuo para la titulación en bolos pequeños evitando los efectos adversos observados con el lorazepam.
- La sedación prolongada se evita cuando el diazepam se administra en el tratamiento del síndrome de supresión etílica, cuando se trata de pacientes añosos con enfermedad hepática, si la dosis se dosifica de acuerdo con los síntomas.
- El fenómeno de rebote del síndrome de supresión etílica en los periodos interdosis es más frecuente con el lorazepam y oxazepam que con diazepam.
- El diazepam oral tiene un efecto de acción más corto que el clordiazepóxido, lorazepam u oxazepam, lo que agiliza el tratamiento del síndrome de supresión etílica y evita la infra-sobredosificación del fármaco.

Una revisión de Cochrane de 2017²⁴ de la administración de baclofeno en pacientes con delirium tremens en la que se incluyeron 141 participantes en un estudio con distribución al azar controlado comparado contra placebo no encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos respecto a las puntuaciones de CIWA-Ar. La comparación de baclofeno vs clordiazepóxido tampoco demostró diferencias significativas en el CIWA-Ar en un estudio de 60 pacientes con baja calidad de evidencia, por lo que no se recomienda como tratamiento en estos pacientes.

Si bien históricamente las benzodiazepinas han sido el tratamiento estándar por el control del síndrome de supresión etílica en 3-5 días con dosis horarias, los estudios recientes demostraron que este régimen rígido no permite individualizar la cantidad del fármaco para el control sintomático, por lo que esquemas flexibles dependientes de síntomas han demostrado menor tiempo de tratamiento y disminución del puntaje del CIWA-Ar de pacientes tratados en hospitalización. Sin embargo, este régimen síntomas-dependiente puede ser inapropiado en pacientes con síndrome de supresión etílica

o delirium tremens resistente al incrementar la dosis de benzodiazepinas y propiciar efectos adversos severos del fármaco.^{19,20,25}

En el tratamiento de los pacientes con delirium tremens resistente (estado epiléptico, estado epiléptico resistente secundario, complicaciones sistémicas secundarias) o resistente a las benzodiazepinas (más de 200 mg de diazepam en las primeras tres a cuatro horas de tratamiento sin cumplir las metas de sedación adecuada), la terapia coadyuvante con polifarmacia ha demostrado mayor evidencia en el control de los síntomas al escalar fármacos no benzodiazepinas.

En estudios controlados con distribución al azar con adecuado nivel de evidencia, la administración de dexmedetomidina, propofol, fenobarbital y midazolam para la sedación en el apoyo ventilatorio mecánico (AVM) no produjo incremento en la mortalidad y la morbilidad de estos pacientes ni tampoco en las complicaciones relacionadas con el AVM.^{24,25} Un metanálisis de Brotherton realizado en 2016²⁶ de la administración de propofol en el síndrome de supresión etílica y el delirium tremens como fármaco en el mantenimiento de la sedación de forma coadyuvante no demostró diferencias significativas en el estado de AVM respecto a otros agentes sedantes de primera línea, con mayor tasa de hipotensión que el resto de fármacos evaluados. Los resultados fueron heterogéneos, no concluyentes en la administración coadyuvante a las benzodiazepinas, por lo que se reservó como tratamiento de tercera línea en los casos de delirium tremens resistente con estado epiléptico o estado epiléptico resistente de acuerdo con el tratamiento patrón de referencia de las guías de la Liga Internacional contra la Epilepsia 2016,²⁷ obteniendo resultados similares a otros pacientes con causas distintas del síndrome de supresión etílica. Un metanálisis reciente de Mo y su grupo²⁸ encontró respuesta adecuada al fenobarbital en casos de delirium tremens resistente con

estado epiléptico o estado epiléptico resistente en caso de falla a la sedación de primera línea, aunque sin cambios en los tiempos de estancia en la unidad de cuidados intensivos o la morbilidad y mortalidad.

En 2007 Gold y colaboradores²⁹ publicaron los resultados de su estudio retrospectivo de 95 pacientes que cumplían criterios de delirium tremens resistente donde se comparó el tratamiento estándar en la unidad de cuidados intensivos *versus* el tratamiento escalonado, en el que se observó menos apoyo ventilatorio mecánico (AVM: 21.9 vs 47.3%, $p = 0.008$), aunque no hubo diferencias en el desenlace global, los días de hospitalización ni en las complicaciones infecciosas. La limitación del estudio fue la pobreza del diseño en el estudio prospectivo.

Uno de los agentes con potenciales indicaciones terapéuticas más estudiados es la dexmedetomidina [DEX], agonista del receptor $\alpha 2$ -adrenérgico central, cuyos efectos simpaticolítico y ahorrador de benzodiazepinas se suma a los esquemas de polifarmacia en pacientes sin AVM fuera de metas de sedación y en conjunto con otros agentes no benzodiazepinas durante el estado de AVM.^{25,30}

Stewart y su grupo³¹ describieron una serie de 20 pacientes sin apoyo ventilatorio mecánico (AVM) con agitación severa con la administración de DEX al ingreso y a las 24 horas, encontraron disminución de 2 puntos en el CIWA-Ar, de la frecuencia cardíaca (ingreso 102.8 vs 79.3 a las 24 horas) y del promedio de presión arterial sistólica (142 vs 126 mmHg) con una dosis media de 0.53 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ y duración total de 49.1 horas, sólo un paciente requirió AVM. La limitación del estudio a pesar del diseño adecuado fue la administración de DEX guiada a criterio del clínico, los efectos adversos esperados (hipotensión, bradicardia, deterioro del patrón respiratorio) fueron mínimos en las series de pacientes sin AVM, sin



incremento de las complicaciones ni el manejo de la vía aérea mediante AVM *versus* otros fármacos no benzodicepinas. En comparación con otros grupos farmacológicos, DEX disminuye rápidamente la hiperactividad autonómica mientras se evita la depresión respiratoria. De manera ortodoxa no tiene indicación de primera línea en los lineamientos internacionales de manejo, pero en experiencia personal de los autores se ha disminuido la tasa de complicaciones sistémicas con la administración de este fármaco y la estancia en la unidad de cuidados intensivos y en hospitalización de Medicina Interna. El algoritmo para el tratamiento del delirium tremens resistente utilizado por los autores (**Figura 3**)

puede ayudar a la toma de decisiones en la unidad de cuidados intensivos donde a pesar de la administración de fármacos de primera elección no se yugulan los síntomas severos.

CONCLUSIONES

Debido al consumo frecuente de alcohol, el síndrome de supresión ética representa un diagnóstico diferencial frecuente en el espectro de encefalopatías de origen metabólico en los hospitales de segundo nivel de atención en México. Las definiciones del padecimiento pueden generar confusión con otros trastornos neuropsiquiátricos, por la redundancia y subje-

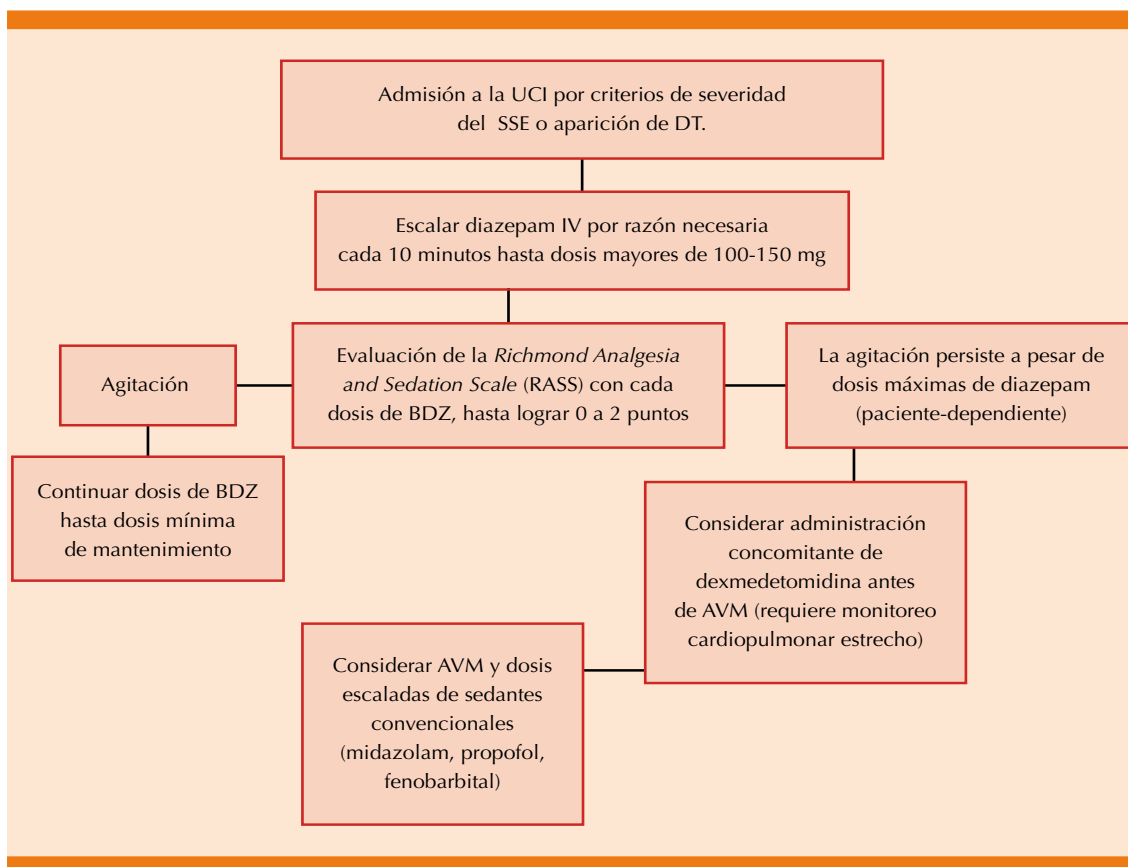


Figura 3. Algoritmo en el síndrome de supresión ética o el delirium tremens usado en la unidad de cuidados intensivos.

UCI: unidad de cuidados intensivos; SSE: síndrome de supresión ética; DT: delirium tremens; BDZ: benzodicepinas; AVM: apoyo ventilatorio mecánico.

tividad interobservador; sin embargo, una vez esclarecido el diagnóstico debe tratarse como una enfermedad sistémica que no se limita a las complicaciones neurológicas e incrementa la mortalidad en este grupo de pacientes. A pesar de que la evidencia soporta la administración de múltiples fármacos en su tratamiento, las benzodiazepinas permanecen como la piedra angular en su tratamiento y el inicial del delirium tremens. El protocolo escalonado de benzodiazepinas en combinación con otro agente no benzodiazepinas parece disminuir la estancia en la unidad de cuidados intensivos, a pesar de estar adecuadamente establecido el papel de la dexmedetomidina en el tratamiento, es preferible agregar dexmedetomidina de manera coadyuvante al tratamiento con benzodiazepinas en pacientes sin apoyo ventilatorio mecánico. En pacientes con delirium tremens y apoyo ventilatorio mecánico de primera elección debe administrarse fenobarbital, propofol o ambos de manera coadyuvante con las benzodiazepinas. El tratamiento del síndrome de supresión etílica siempre debe ser sistémico, cuyo tratamiento *per se* debe ser apoyado en la evidencia en manos del clínico experimentado.

REFERENCIAS

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. DSM-5. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2013.
- McKeon A, Frye MA, Delanty N. The alcohol withdrawal syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:854-862.
- Schuckit MA. Alcohol-use disorders. *Lancet* 2009;373:492-501.
- Gershengorn HB, Wunsch H. The epidemiology of alcohol withdrawal syndrome in United States intensive care units. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:A4537.
- Hernández-Andraca K, Vargas-Ayala G, Cerda-Téllez F, Melchor-López A, Huerta-Ramírez S, Elizalde-Barrera CI. Validación de la escala CIWA en pacientes mexicanos con síndrome de supresión de alcohol. *Med Int Mex* 2012;28(2):103-111.
- Ramírez-Velazco DH, Sánchez-Hernández G. Capacidad diagnóstica de las escalas Cushman y AWS para supresión etílica. *Med Int Mex* 2013;29(1):26-31.
- Nagy J. Alcohol related changes in regulation of NMDA receptor functions. *Current Neuropharmacol* 2008;6:39-54.
- Allgaier C. Ethanol sensitivity of NMDA receptors. *Neurochem Int* 2002;41(6):377-382.
- Mayo-Smith MF, Beecher LH, et al. Management of alcohol withdrawal delirium. *Arch Intern Med* 2004;164:1405-1412.
- Lorh RH. Treatment of alcohol withdrawal in hospitalized patients. *Mayo Clin Proc* 1995;70:777-782.
- Perry EC. Inpatient management of acute alcohol withdrawal syndrome. *CNS Drugs* 2014;28:401-410. Epub 2014/05/02.
- Jesse S, Bråthen G, et al. Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations and management. *Acta Neurol Scand* 2017;135:4-16.
- Awissi DK, Lebrun G, et al. Alcohol withdrawal and delirium tremens in the critically ill: a systematic review and commentary. *Intensive Care Med* 2013;39:16-30.
- Schuckit MA. Recognition and management of withdrawal delirium (delirium tremens). *N Engl J Med* 2014;371:2109-13.
- Goodson CM, Clark BJ, et al. Predictors of severe alcohol withdrawal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2014;38(10):2664-2677.
- Khan A, Levy P, DeHorn S, Miller W, Compton S. Predictors of mortality in patients with delirium tremens. *Acad Emerg Med* 2008;15:788-90.
- Schmidt KJ, Doshi MR, et al. Treatment of severe alcohol withdrawal. *Ann Pharmacother* 2016;50(5): 389-401.
- Maldonado JR, Sher Y, et al. The "Prediction of Alcohol Withdrawal Severity Scale" (PAWSS): Systematic literature review and pilot study of a new scale for the prediction of complicated alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol* 2014 Jun;48(4):375-90. doi: 10.1016/j.alcohol.2014.01.004.
- Weintraub SJ. Diazepam in the treatment of moderate to severe alcohol withdrawal. DOI 10.1007/s40263-016-0403-y.
- Sachdeva A, Choudhary A, et al. Alcohol withdrawal syndrome: benzodiazepines and beyond. *J Clin Diagn Res* 2015;9(9):VE01-VE07.
- Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD005063.
- Freyenhagen R, Backonja M. Pregabalin for the treatment of drug and alcohol withdrawal symptoms: A comprehensive review. *CNS Drugs* 2016;30:1191-1200.
- Ray La, Heydari A, et al. Quetiapine for the treatment of alcoholism: Scientific rationale and review of the literature. *Drug Alcohol Rev* 2010;29:568-575.
- Liu J, Wang LN. Baclofen for alcohol withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017. DOI: 10.1002/14651858.CD008502.pub5.



25. Hoy SM, Keating GM. Dexmedetomidine: a review of its use for sedation in mechanically ventilated patients in an intensive care setting and for procedural sedation. *Drugs* 2011;71:1481-1501.
26. Brotherton AL, Hamilton EP, et al. Propofol for treatment of refractory alcohol withdrawal syndrome: a review of the literature. *Pharmacotherapy* 2016;36(4):433-442.
27. Glauser T, Shinnar S, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents* 2016;48-61.
28. Mo Y, Thomas MC, Karras JG Jr. Barbiturates for the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a systematic review of clinical trials. *J Crit Care* 2015, doi: 10.1016/j.jcrc.2015.11.022
29. Gold JA, Rimal B, Nolan A, Nelson LS. A strategy of escalating doses of benzodiazepines and phenobarbital administration reduces the need for mechanical ventilation in delirium tremens. *Crit Care Med* 2007;35:724-730.
30. Kalabalik J, Sullivan JB. Use of dexmedetomidine in the management of alcohol withdrawal syndrome in critically ill patients. *Int J Crit Care Emerg Med* 2014;1:1.
31. Stewart R, Perez R, et al. Outcomes of patients with alcohol withdrawal syndrome treated with high-dose sedatives and deferred intubation. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13(2):248-252.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Vontrol®

Clorhidrato de Difenhidol

Control

terapéutico de

Vértigo de origen vestibular

Náusea y Vómito

Potente acción Antivertiginosa/Antiemética

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



Seguro y confiable
Vontrol no causa sedación ⁽³⁾



sanfer®



Evolución de la definición del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda

Evolution of the definition of the acute respiratory distress syndrome.

Raúl Carrillo-Esper,¹ Martín de Jesús Sánchez-Zúñiga,² Nikolett Medveczky-Ordóñez,³ Dulce María Carrillo-Córdova⁴

Resumen

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) es una enfermedad pulmonar inflamatoria y difusa que condiciona incremento de la permeabilidad vascular, peso pulmonar, disminución del parénquima pulmonar aerado, hipoxemia, infiltrados pulmonares bilaterales, incremento del espacio muerto y cortocircuito intrapulmonar, así como disminución en la distensibilidad pulmonar. El SIRA fue descrito en 1967 por Ashbaugh y Petty. Por más de 20 años no hubo acuerdo general en su definición, lo que dio como resultado confusión, definiciones inconsistentes y diagnósticos inadecuados. En 1994 apareció la definición derivada de la Conferencia de Consenso Americana-Europea (CCAE), a pesar de que fue aceptada, tiene limitaciones. A partir de entonces emergieron varias definiciones. La definición aceptada en la actualidad es la denominada definición de Berlín, esta definición tiene ventajas sobre la de la CCAE porque puede facilitar un mejor diagnóstico del SIRA y la implementación de una estrategia ventilatoria protectora. El objetivo de este trabajo es revisar brevemente la evolución de la definición del SIRA a 50 años de su descripción.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda; daño pulmonar.

Abstract

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is an acute diffuse, inflammatory lung injury, leading to increased pulmonary vascular permeability, increased lung weight, loss of aerated lung tissue, hypoxemia, bilateral radiographic infiltrates, increased physiological dead space and intrapulmonary shunt and decrease lung compliance. ARDS was first described by Ashbaugh and Petty in 1967. For more than 20 years, there was no common definition of ARDS, and inconsistent definitions led to confusion and misdiagnosis. The 1994 The American European Consensus Conference (AECC) definition become accepted but had important limitations, since then, issues regarding the reliability and validity of this definition have emerged. The current definition is the Berlin one. This definition seems to be more accurate than the AECC definition and may facilitate prompt recognition of ARDS and promote protective ventilation strategy. The aim of this paper is to make a brief review of the evolution of the definition of ARDS at 50 years of its description.

KEYWORDS: Acute Respiratory Distress Syndrome; Lung injury.

¹ Academia Nacional de Medicina. Jefe de División de Áreas Críticas. Instituto Nacional de Rehabilitación Dr. Luis Guillermo Ibarra Ibarra. Jefe de UTI, Hospital HMG Coyoacán. Profesor de la Escuela Médico Naval, Ciudad de México.

² Jefe de la Terapia Intensiva de Ortopedia, Instituto Nacional de Rehabilitación Dr. Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Ciudad de México.

³ Servicio de Urgencias, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

⁴ Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

Recibido: marzo 2018

Aceptado: abril 2018

Correspondencia

Raúl Carrillo Esper
revistacma95@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Carrillo-Esper R, Sánchez-Zúñiga MJ, Medveczky-Ordóñez N, Carrillo-Córdova DM. Evolución de la definición del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Med Int Méx. 2018 julio-agosto;34(4):594-600.

DOI: <https://10.24245/mim.v34i4.2092>



“¿Cuándo se nos concederá el privilegio de respirar aire fresco?”

ANA FRANK

ANTECEDENTES

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) es una entidad clínica bien reconocida en las unidades de terapia intensiva. En 1967 Ashbaugh y Petty describieron sus características clínicas, radiológicas e histopatológicas acuñando el término de síndrome de dificultad respiratoria aguda. A partir de su descripción inicial se han desarrollado varios criterios diagnósticos destacando la primera definición consensada de SIRA con el aval de la Sociedad Americana de Tórax y la Sociedad Europea de Medicina Intensiva y el consenso efectuado en Berlín en 2011, de donde derivaron los criterios utilizados en la actualidad (**Cuadro 1**).¹⁻⁸

El objetivo de este trabajo es revisar puntualmente, a partir de su definición inicial, la evolución de los criterios diagnósticos de esta enfermedad.

Evolución de los criterios diagnósticos de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda es una entidad clínica que se caracteriza por

daño alveolar inflamatorio, difuso y de manifestación aguda, que se distingue por hipoxemia, alteraciones de la distensibilidad pulmonar y que generalmente se acompaña de cambios radiológicos. Esta enfermedad se conocía desde el siglo pasado, en especial en la segunda Guerra Mundial, con diferentes nombres, como pulmón húmedo, pulmón de choque, pulmón de trauma, etc. En 1967 el grupo de trabajo del Dr. Ashbaugh describió una serie de 12 pacientes, de un total de 272 casos, que habían padecido un cuadro clínico agudo de disnea, taquipnea, hipoxemia resistente, infiltrados alveolares, disminución de la distensibilidad pulmonar y que en la radiografía de tórax habían mostrado infiltrados alveolares difusos. En los siete pacientes que fallecieron se describieron en los pulmones membranas hialinas, inflamación con edema hemorrágico intersticial y alveolar difuso.⁹

En 1988 Murray y colaboradores desarrollaron un sistema de puntuación para establecer la existencia de lesión pulmonar aguda o síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, mediante la evaluación y sumatoria de cuatro variables. La definición completa, de acuerdo con el grupo de trabajo de Murray, requería identificar una causa o factor de riesgo etiológico, diferenciar el cuadro clínico como agudo o crónico y finalmente la aplicación de un puntaje de lesión pulmonar desarrollado a partir de la evaluación de la ra-

Cuadro 1. Evolución de los criterios diagnósticos de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA)

AECC 1992-1994	Berlín 2011
Lesión pulmonar aguda Pa/FiO ₂ menor o igual a 300 mmHg	SIRA leve Pa/FiO ₂ menor o igual a 300 mmHg pero mayor de 200 mmHg PEEP/CPAP mayor o igual a 5 cm H ₂ O
SIRA Pa/FiO ₂ igual o menor a 200 mmHg	SIRA moderado Pa/FiO ₂ menor o igual a 200 mmHg pero mayor de 100 mmHg PEEP/CPAP mayor o igual a 5 cm H ₂ O
	SIRA grave Pa/FiO ₂ menor de 100 mmHg PEEP/CPAP mayor o igual a 5 cm H ₂ O

diografía de tórax, hipoxemia, presión positiva al final de la espiración (PPFE) y distensibilidad pulmonar. De acuerdo con esta puntuación se podía diferenciar entre lesión pulmonar aguda o síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y de manera indirecta de acuerdo con el puntaje más alto se podía establecer la gravedad del cuadro y su probabilidad de muerte (**Cuadro 2**).¹⁰⁻¹²

Con el respaldo de la Sociedad Americana del Tórax y la Sociedad Europea de Medicina Intensiva se integró el Consenso de la Conferencia Americana-Europea (AECC) de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA). Este consenso se estableció el 15 de mayo de 1992 en Miami y se concluyó el 26 de octubre del mismo año, en Barcelona. La segunda conferencia llevada a cabo desde 1993 a 1996 no aportó cambios a las definiciones. Se definió formalmente al SIRA con los criterios de: dificultad respiratoria grave de inicio agudo y súbito, infiltrados bilaterales, observados en la radiografía de tórax, hipoxemia grave, evaluada por la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menos de 200 mmHg, y la ausencia de hipertensión auricular izquierda, medida a través de la presión capilar en cuña pulmonar menor de 18 mmHg, ausencia de insuficiencia ventricular izquierda o ambas.^{3,5}

Con esta nueva definición, la variable de hipoxemia grave se consideró el principal factor que repercute en el diagnóstico de la gravedad. De tal forma que el término SIRA se reservó sólo para los casos graves y se estableció de manera

más precisa el término de lesión pulmonar aguda como parte de la evolución de la gravedad del síndrome. Una de las principales ventajas de esta definición es que es práctica, por lo que fue fácilmente aceptada, recordemos que en la época que se consensó, el uso del catéter de flotación de la arteria pulmonar era una de las herramientas más utilizadas para el diagnóstico diferencial de los estados de choque. En la actualidad sabemos que este instrumento ha dejado de utilizarse de manera rutinaria en las unidades de terapia intensiva y sólo se reserva para un grupo de pacientes seleccionados con enfermedad cardiopulmonar de tratamiento difícil y se ha reemplazado por el ecocardiograma y el ultrasonido pulmonar.

A lo largo de más de 20 años que se utilizó esta definición se realizaron diversos estudios con diferente calidad metodológica para establecer su validez en el diagnóstico de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Los resultados de varios de estos estudios mostraron un alto porcentaje de pacientes no identificados, mal clasificados y estudios histopatológicos no concordantes con el diagnóstico clínico (**Cuadro 3**).¹³⁻¹⁵

Una definición alternativa, basada en la metodología Delphi, incluyó los criterios de presión positiva al final de la espiración (PPFE) de más de 10 cmH_2O , hipoxemia menor de 200 mmHg según la relación de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, infiltrados pulmonares y distensibilidad estática $< 50 \text{ cmH}_2\text{O}$

Cuadro 2. Puntaje o escala de Murray

Radiografía de tórax	Relación Pa/O_2	Compliance mL/ $\text{cm H}_2\text{O}$	PEEP $\text{cm H}_2\text{O}$	Puntuación	Mortalidad (%)
Normal	> 300	> 80	< 5	0	0
Un cuadrante	225-299	60-79	6-8	1	25
Dos cuadrantes	175-224	40-59	9-11	2	50
Tres cuadrantes	100-174	20-39	12-14	3	75
Cuatro cuadrantes	< 100	< 19	> 14	4	80

**Cuadro 3.** Criterios de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda según el Consenso Americano-Europeo (AECC)

	Tiempo	Relación PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	Radiografía de tórax	Presión de enclavamiento pulmonar (mmHg)
Lesión pulmonar aguda	Agudo	Menos de 300 pero más de 200	Infiltrados bilaterales	Menos de 18 o sin evidencia de hipertensión de aurícula izquierda
Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda	Agudo	Menos de 200	Infiltrados bilaterales	Menos de 18 o sin evidencia de hipertensión de aurícula izquierda

con volumen corriente menor de 8 mL/kg, un factor predisponente de causa directa o indirecta y la exclusión de un problema cardiaco. El grupo de trabajo de Ferguson mostró que aunque la definición con la metodología Delphi es más específica que los criterios del Consenso Americano-Europeo (AECC), es menos sensible cuando se compararon los resultados con los hallazgos histopatológicos de lesión alveolar difusa.^{15,16}

En 2012, en el tercer consenso, celebrado en Berlín, se realizaron los cambios a las definiciones del AECC. En esta nueva definición se incluyeron variables factibles, confiables y que la evidencia científica soportara su validez. Nuevamente entre estas variables se consideró el grado de hipoxemia (relación PaO₂/FiO₂), el tiempo de inicio, hallazgos radiológicos, el nivel de la PPFE y el origen del edema. Derivado de la inclusión de estas variables se consideró al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda una entidad aguda, caracterizada por inflamación alveolar, que ocasiona aumento de la permeabilidad endotelial y colapso alveolar.⁴

Uno de los cambios más importantes es que se eliminó la definición de lesión pulmonar aguda por la de SIRA leve, lo que apoyaba que la lesión pulmonar aguda finalmente era sólo la etapa previa de un SIRA moderado o grave. La estratificación con base en estos criterios permite reconocer tres niveles de gravedad: leve, moderado y grave, de acuerdo con los niveles de hipoxemia según la relación PaO₂/FiO₂.⁴

Otra de las consideraciones importantes de esta nueva clasificación es que el nivel de PPFE se consideró parte fundamental en el ajuste de la hipoxemia medida por la relación de PaO₂/FiO₂ porque ésta se ve modificada directamente por los niveles de PPFE. Por último, a las variables consideradas para el diagnóstico, se les definió de manera más precisa. De acuerdo con estos criterios y su validación por los mismos investigadores en un grupo retrospectivo de más de 4000 pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, la estratificación de gravedad pudo correlacionarse de manera directamente proporcional con el incremento en la mortalidad y en los días de uso de ventilación mecánica (27, 32 y 45% de mortalidad de acuerdo con los grupos leve, moderado y grave, respectivamente).⁴ **Cuadro 4**

A pesar de que esta última clasificación del consenso de Berlín es práctica y más puntual en establecer las definiciones de las variables de diagnóstico, el consenso dejó fuera de los criterios y la clasificación de gravedad, variables que influyen directamente en la evolución del enfermo, como las derivadas del tratamiento de soporte ventilatorio (niveles de PPFE, FiO₂, distensibilidad pulmonar, etc.).

Estudios recientes demostraron que la estratificación de la gravedad en los pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) requiere ser evaluada dinámicamente a partir de su diagnóstico y ser ajustada después del tratamiento ventilatorio en un lapso de 24

Cuadro 4. Criterios de Berlín para el diagnóstico de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda

	Leve	Moderado	Grave
Hipoxemia Pa/O ₂ /FiO ₂ mm/Hg	200-300 con PEEP/CPAP igual o más de 5 cm H ₂ O	Menos de 200 pero más de 100 con PEEP/CPAP igual o más de 5 cm H ₂ O	Menos de 100 PEEP/CPAP igual o más de 5 cm H ₂ O
Tiempo de inicio	Una semana después del factor desencadenante, nuevo evento o deterioro respiratorio		
Radiografía de tórax o tomografía axial computada	Opacidades bilaterales que no se explican por derrame, atelectasias lobares o nódulos		
Origen del edema	No hay explicación completa por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Se necesita una evaluación objetiva para descartar edema hidrostático (como ecocardiografía)		

horas. El grupo de trabajo de Villar evaluó la mortalidad y la estratificación de la gravedad de un grupo de 478 pacientes con criterios de SIRA moderado y grave de acuerdo con los criterios de Berlín. Desde su diagnóstico y hasta el egreso del hospital se analizaron parámetros de la ventilación mecánica vinculados con los cambios de la relación PaO₂/FiO₂ hasta 24 horas después del uso de soporte mecánico ventilatorio. A las 24 horas los pacientes se reclasificaron en leves, moderados y graves. Los resultados del análisis efectuado 24 horas después del soporte ventilatorio convencional, con valores ajustados de acuerdo con PPFE y FiO₂, mostraron que de los 173 pacientes que fueron diagnosticados al inicio con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda grave sólo 38.7% permanecía en este grupo y el restante 61.3% de pacientes inicialmente diagnosticados con SIRA grave se reclasificaron con SIRA leve, moderado o sin SIRA, reclasificación que mostró significación estadística con mortalidad de 67, 42.8, 24.1 y 12%, para cada grupo.¹⁷

Estudios más recientes confirmaron la importancia de la estratificación de los pacientes con SIRA moderado y grave y la relación directa de la intensidad de la hipoxemia con otros parámetros. En este contexto el grupo de Villar desarrolló el protocolo *Stratification and Outcome of Acute Respiratory Distress Syndrome* (STANDARDS por sus siglas en inglés) en el que validaron por medio de un estudio prospectivo observacional,

en diferentes unidades de terapia intensiva, una cohorte de 300 pacientes con SIRA moderado y grave diagnosticados con la definición de Berlín y estratificados a las 24 horas del tratamiento con medidas de protección pulmonar, un índice de predicción de muerte intrahospitalaria, con un puntaje máximo de 9 puntos basados en la edad, la relación PaO₂/FiO₂ y presión plateau. Este grupo de investigadores validó sus resultados en una cohorte de 300 pacientes con SIRA moderado y grave. Se mostró que los pacientes con puntajes mayores de 7 tenían mortalidad de 83.3% (riesgo relativo de 5.7; IC95%, 3.0-11.0) y los pacientes con puntajes menores de 5 tuvieron mortalidad de 14.5% (**Cuadro 5**).¹⁸

El 50% de los pacientes con SIRA tenían lesión alveolar difusa (LAD), el resto estaba consti-

Cuadro 5. Puntaje de mortalidad en síndrome de insuficiencia respiratoria aguda de alto riesgo

Variables	Intervalo	Puntaje
Edad	Menos de 47	1
	47-66	2
	Más de 66	3
Relación Pa/O ₂ /FiO ₂ mmHg	Más de 158	1
	105-157	2
	Menos de 105	3
Presión plateau cm H ₂ O	Menos de 27	1
	27-30	2
	Más de 30	3



tuido por un grupo heterogéneo de patrones histológicos, muchos de los cuales constituyen enfermedades bien caracterizadas. Hace poco se demostró el efecto directo de la lesión alveolar difusa en la mortalidad por el síndrome, por lo que es posible que la definición basada en variables clínicas, radiológicas y gasométricas deba cambiar.^{19,20}

Louis Hamman y Arnold Rich describieron en 1935 las autopsias de pacientes fallecidos por hipoxemia de causa desconocida; encontraron un patrón histológico caracterizado por proliferación intersticial difusa de los fibroblastos. En 1986, con la finalidad de reducir la confusión entre evolución clínica y hallazgos histológicos en el SIRA, Katzenstein propuso dos términos: neumonía intersticial aguda, para los pacientes con evolución aguda con lesión alveolar difusa y enfermedad pulmonar intersticial idiopática, cuyo prototipo es la neumonía usual intersticial, para quienes tenían evolución crónica con lesión alveolar difusa.²¹⁻²⁴ Esta última consideración en las diferencias del tiempo de manifestación y la lesión alveolar difusa añadió un nuevo factor de confusión, si en el estudio histopatológico se observan hallazgos compatibles con lesión alveolar difusa y el paciente no cumple con criterios clínicos no debía considerarse con SIRA y viceversa. Estos hallazgos histológicos demostraron que la lesión alveolar difusa es una entidad de la que el común denominador es la lesión endotelial y alveolar que puede progresar a extensa fibrosis intersticial pulmonar, de tal manera que las distintas fases pueden superponerse y que es posible encontrar en un mismo paciente distintas fases evolutivas. El hallazgo histológico más característico de la etapa aguda es la existencia de membranas hialinas, que son un material homogéneo, eosinófilo y que se extienden sobre la superficie interna de los alvéolos, están conformadas por restos necróticos de células epiteliales y proteínas séricas que han exudado desde el plasma al espacio alveolar. La mayor parte de los estudios que han

realizado histología *postmortem* a pacientes con SIRA y que han correlacionado la gravedad y la evolución clínica, han considerado este hallazgo una condición indispensable para el diagnóstico de SIRA.^{13,25-28}

CONCLUSIONES

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda sigue siendo una enfermedad con alto índice de mortalidad a pesar de los avances en el conocimiento de su biología molecular, fisiopatología y tratamiento. Desde su descripción hace 50 años, los criterios clínicos se han combinado en diferentes escalas o puntajes; la hipoxemia (relación $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$), que también está directamente relacionada con la mortalidad, es la base del diagnóstico y la clasificación de la gravedad. Ninguna de estas escalas diagnósticas descarta por completo el síndrome ni establece con certeza el riesgo de muerte y los efectos del tratamiento. Es probable que en un futuro el uso de estas escalas deba ser en combinación y considerando el efecto de tratamiento en un determinado tiempo, si bien en la actualidad el estudio histológico y los hallazgos de lesión alveolar difusa no son factibles en la práctica clínica cotidiana.

REFERENCIAS

1. Brewer LA III, Burbank B, Samson PC, Schiff CA. The "wet lung" in war casualties. *Ann Surg* 1964;123:343-362.
2. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-323.
3. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson et al. The American-European consensus conference on ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-824.
4. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012;307:2526-2533.
5. Villar J, Pérez-Méndez L, Blanco J, Añón JM, et al. Spanish Initiative for Epidemiology, Stratification, and Therapies for ARDS (SIESTA) Network. A universal definition of ARDS: the $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ ratio under a standard ventilatory setting—a prospective, multicenter validation study. *Intensive Care Med* 2013;39:583-592.

6. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, LeGall JR, Morris A, Spragg R, The Consensus Committee. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-824.
7. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012;307:2526-2533.
8. Sorbo L, Ranieri VM, Ferguson ND. The Berlin definition me tour needs: yes. *Intensive Care Med* 2016;42:643-647.
9. Raghavendran K, Napolitano LM. Definition of ALI/ARDS. *Crit Care Clin* 2011;4:29-37.
10. Cabezón NL, Sánchez CI, Bengoetxea UUX, Casanova RMP, García PJM, Aguilera CL. Síndrome de distrés respiratorio agudo: revisión a propósito de la definición de Berlín. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2014;61:319-327.
11. Murray JF, Mathay MA, Luce JM, Fick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1998;138:720-723.
12. Villar J, Blanco J, Kacmarek RM. Acute respiratory distress syndrome definition: do we need a change? *Curr Opin Crit Care* 2011;17:13-17.
13. Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu JA, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med* 2004;14:440-445.
14. Villar J, Pérez-Méndez L, López J, et al. An early PEEP/FiO₂ trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:795-804.
15. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Aramburu JA, Nájera L, Stewart TE. Acute respiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Crit Care Med* 2005;33:2228-34.
16. Ferguson ND, Davis AM, Slutsky AS, Stewart TE. Development of a clinical definition for acute respiratory distress syndrome using the Delphi technique. *J Crit Care* 2005;20:147-154.
17. Villar J, Blanco J, del Campo R, et al. Assessment of PaO₂/FiO₂ for stratification of patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open* 2015;5:e006812. doi:10.1136/bmjopen-2014-006812.
18. Villar J, Ambros A, Soler JA, Martínez D, Ferrando C, et al; Stratification and Outcome of Acute Respiratory Distress Syndrome (STANDARDS) Network. Age, PaO₂/FiO₂, and Plateau Pressure Score: A proposal for a simple outcome score in patients with the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2016;44:1361-1369.
19. Cardinal-Fernández P, Correger E, Villanueva J, Ríos F. Distrés respiratorio agudo: del síndrome a la enfermedad. *Med Intensiva* 2016;40:169-175.
20. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Rodríguez JM, Aramburu JA, Penuelas O, et al. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:761-7.
21. Hamman L, Rich AR. Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1935;51:154-63.
22. Olson J, Colby TV, Elliott CG. Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clinic Proc* 1990;65:1538-48.
23. Katzenstein AL, Myers JL, Mazur MT. Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 1986;10:256-67.
24. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Myers JL. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. *Hum Pathol* 2008;39:1275-94.
25. Katzenstein AL, Bloor CM, Leibow AA. Diffuse alveolar damage—The role of oxygen, shock, and related factors. A review. *Am J Pathol* 1976;85:209-28.
26. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Rodríguez JM, Aramburu JA, Vargas-Errázuriz P, et al. Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: A prospective cohort study of clinical autopsies. *Lancet Respir Med* 2013;1:395-401.
27. Lorente JA, Cardinal-Fernández P, Muñoz D, Frutos-Vivar F, Thille AW, Jaramillo C, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with and without diffuse alveolar damage: An autopsy study. *Intensive Care Med* 2015;41:1921-30.
28. Kao KC, Hu HC, Chang CH, Hung CY, Chiu LC, Li SH, et al. Diffuse alveolar damage associated mortality in selected acute respiratory distress syndrome patients with open lung biopsy. *Crit Care* 2015;19:228-234.

Gantena

(Rosuvastatina)





Controla eficazmente



90 años
Senosiain.

El aumento de los niveles de **colesterol** en sangre representa un mayor riesgo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares mayores, como:



-  Coronariopatía
-  Angor pectoris
-  Infarto al miocardio
-  Accidente vascular cerebral

Indicado en:

- Aterosclerosis
- Hiperlipidemia.
- Hipercolesterolemia.
- Coronariopatía ligada a lípidos aumentados.



Agonistas de GLP-1 más inhibidores de SGLT2. ¿Efectos cardioprotectores aditivos?

GLP-1 agonists plus SGLT2 inhibitors. Additive cardioprotective effects?

Gabriel Jaime Matta-Herrera,¹ Luis Manuel Ballestas-Alarcón,² Alex Ramírez-Rincón³

Resumen

En Latinoamérica, Colombia ocupa el segundo lugar en número de pacientes con diabetes mellitus y probablemente en número de pacientes no diagnosticados. En Colombia se calculan más de 2 millones de personas con diabetes mellitus, con prevalencia de 9.6%, es la quinta causa de muerte y está entre las 10 enfermedades que motivan la asistencia clínica. Nuevos tratamientos con agonistas de GLP1 (AGLP1) e inhibidores de SGLT2 (iSGLT2) han demostrado de manera individual y por mecanismos de acción diferentes un efecto significativo en el control metabólico, en otros factores, como presión arterial, perfil lipídico, peso, así como en potencial protección renal y cardiovascular. Las guías actuales de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 sugieren que en caso de persistencia de concentraciones de hemoglobina glucosilada (HA1c) fuera de metas a pesar de tratamiento dual durante tres meses, tendría lugar progresar a terapia triple. Se hizo una revisión de la bibliografía que incluyó buscadores en Pubmed, Embase y Cochrane; se incluyeron 12 artículos. Con base en esta revisión de la bibliografía, concluimos que deberían hacerse más estudios clínicos con la combinación de AGLP1 más iSGLT2 en el contexto de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con mal control metabólico a pesar de tratamientos duales y triples.

PALABRAS CLAVE: Glucagón; diabetes mellitus tipo 2.

Abstract

In South America, Colombia is secondly with number of diagnosed patients with diabetes mellitus (DM) and probably non-diagnostic patients. It has been calculated in Colombia 2 million people with diabetes mellitus, with a prevalence of 9.6% and it is the fifth position of causes of death and within the 10 causes that motivate the search for help. The new therapies with glucagon-like-1 receptors agonists (GLP-1 RAs) and SGLT2 inhibitors (SGLT2i) have been shown individually and through different mechanisms of action impact on the metabolic control and other variables such as blood pressure, lipid profile, weight, renal and cardiovascular protection. Type 2 diabetes mellitus treatment guides recommend for patients with dual therapy who continue HA1c out of goals, consider triple therapy if the patient has not achieved the goals after three months. A systematic search was made that included search engines such as Pubmed, Embase and Cochrane, resulting in 12 articles. More clinical studies should be done with the combination of GLP-1 RAs and SGLT2i in the context of patients with type 2 diabetes mellitus with poor metabolic control despite dual and triple therapies.

KEYWORDS: Glucagon; Type 2 diabetes mellitus.

¹ Internista líder-IPS especializado en diabetes.

² Médico general. Médico experto-IPS especializado en diabetes. SURA, Medellín, Colombia.

³ Endocrinólogo, Clínica Integral de Diabetes y coordinador de la Unidad de Investigación, Profesor de la Universidad Pontificia Bolivariana, Colombia.

Recibido: febrero 2018

Aceptado: mayo 2018

Correspondencia

Gabriel Jaime Matta Herrera
mattagj@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Matta-Herrera GJ, Ballestas-Alarcón LM, Ramírez-Rincón A. Agonistas de GLP-1 más inhibidores de SGLT2. ¿Efectos cardioprotectores aditivos? Med Int Méx. 2018 julio-agosto;34(4):601-613.

DOI: <https://10.24245/mim.v34i4.1862>

ANTECEDENTES

Según datos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) 8.3% de la población mundial padece diabetes mellitus y se espera que el número de individuos con la enfermedad se incremente a más de 592 millones en los próximos 25 años. Sudamérica y Centroamérica aportan 24 millones.¹ En Colombia se describen tres estudios con prevalencias variables según los criterios de inclusión, la Encuesta Nacional de Salud 2007 encontró prevalencia de 3.5%, posteriormente en 2008 se creó la Cuenta de Alto Costo donde Antioquia aportó 16% y se reportó prevalencia de 2.2 en mujeres y 1.4 en hombres. La Encuesta Nacional de Demografía y Salud de 2010 encontró prevalencia de 11.2%.²⁻⁴ Según Aschner y colaboradores, en Colombia 7 a 9% de la población mayor de 20 años tiene diabetes mellitus tipo 2 con prevalencia cinco veces menor en áreas rurales.⁵ El control de la diabetes mellitus debe ser temprano y efectivo con el objetivo de prevenir complicaciones crónicas y evitar el efecto nocivo de la memoria metabólica (efecto legado).⁶ El uso de un objetivo de HbA1c de 6.5% para el diagnóstico de diabetes y como meta terapéutica se basa en estudios que siguen vigentes (*United Kingdom Prospective Diabetes Study 1998*), donde se demostró que la diabetes mellitus tipo 2 adecuadamente controlada reduce la incidencia de complicaciones crónicas atribuidas a la hiperglucemia crónica (retinopatía, nefropatía y neuropatía).^{7,8} En los pacientes con terapia dual que continúen con HA1c fuera de metas después de tres meses las guías de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 recomiendan considerar triple terapia.⁹ Las terapias tradicionales generalmente actúan en la célula beta o en la función de la insulina. Asimismo, los terapias de nueva generación, como los inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4), los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (AGLP1) y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) actúan en la célula alfa o en la liberación del

glucagón.¹⁰ Las guías de práctica clínica AACE/ACE 2017 no se oponen a la combinación de un AGLP-1 y iSGLT2 como tratamiento doble o triple⁹ y en la actualización de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) de 2017 no pudo hacerse una recomendación basada en evidencia para la administración de esta combinación debido a la falta de datos disponibles que apoyan esta práctica.¹¹

Metodología

La revisión bibliográfica requirió el desarrollo de criterios para los tipos de estudios que se incluirían en el análisis. Se identificaron los descriptores o términos MeSH equivalentes al lenguaje documental o controlado. De la misma manera se hizo referencia a las siglas y variantes derivadas del tema central, para estructurar la estrategia de búsqueda bibliográfica, acudiendo a los mecanismos de recuperación de información de bibliografía relevante y pertinente que ofrece la base de datos PubMed sobre el tema de análisis. De la anterior búsqueda se obtuvieron 40 resultados de los que se descartaron 35 y se incluyeron 5. En Cochrane se obtuvieron 10 resultados de los que dos cumplieron criterios. En Embase se obtuvieron 155 resultados de los que cinco cumplieron criterios. En total se seleccionaron 12 artículos de los que dos son revisiones bibliográficas, un reporte de caso, dos comentarios, cinco estudios observacionales retrospectivos y dos estudios prospectivos doble ciego con distribución al azar (**Figura 1**).

Fisiopatología y mecanismos de acción

En pacientes normoglucémicos hay equilibrio entre células alfa (glucagón) y células beta (insulina) para lograr la homeostasia de glucosa óptima, pero en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 existe resistencia basal a la insulina que lleva a hiperinsulinemia, generando a largo plazo tolerancia a concentraciones altas de glucosa

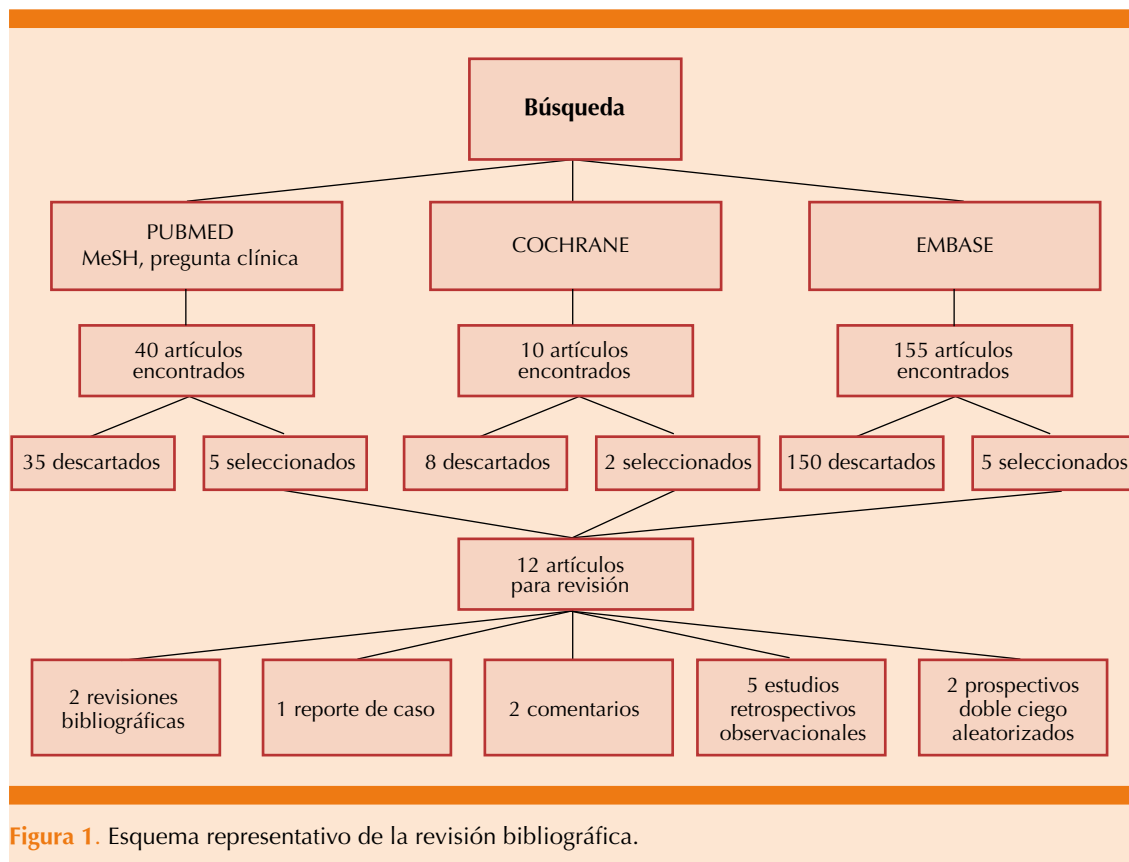


Figura 1. Esquema representativo de la revisión bibliográfica.

con déficit de insulina por pérdida progresiva de células beta, así como por desdiferenciación.^{12,13} El aumento en el número de las células alfa pancreáticas altera la homeostasia en el islote con el posterior aumento del glucagón posprandial y de la producción de glucosa endógena.¹³

Normalmente el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) es secretado tras la ingestión de comida, sintetizado por las células L localizadas predominantemente en la mucosa intestinal de íleon y el colon.¹⁴ Su vida media es de dos minutos^{15,16} y su acción es disminuir la glucemia estimulando la secreción de insulina y reduciendo la secreción de glucagón por las células pancreáticas.¹⁷ Este efecto parece estar disminuido en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en comparación con sujetos sanos, pero conserva algún nivel de respuesta glucémica a la acción

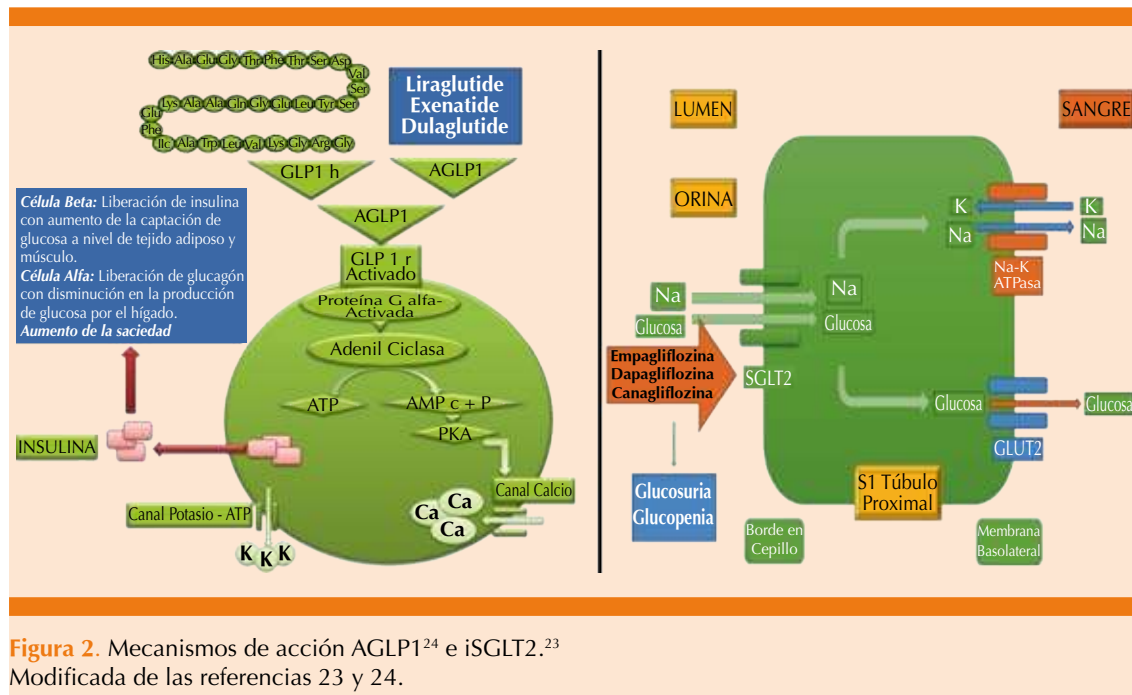
del AGLP1.¹⁸ Los primeros AGLP-1 (lixisenatida y exenatida) derivaron de la exendina 4, péptido de 39 aminoácidos descubierto en la saliva de *Heloderma suspectum* (monstruo de Gila) con homología de 53% con el GLP-1 humano.¹⁹ Posteriormente se desarrollaron AGLP1 con homología estructural al GLP-1 nativo y aumentaron su vida media mediante modificaciones en su molécula, como la adición de un ácido graso (liraglutida), una molécula de albúmina (albiglutida) o la fracción Fc de la inmunoglobulina G (dulaglutida).²⁰⁻²² **Figura 2**

En individuos sanos el riñón filtra aproximadamente 180 gramos de glucosa/día en los túbulos proximales. Normalmente 90% de la glucosa filtrada es reabsorbida en el primer segmento (S1) del túbulo por el transportador de alta capacidad y baja afinidad (SGLT2), difundiendo

posteriormente en la membrana basolateral a través del GLUT2. El resto es reabsorbido en el segmento distal (S3) del túbulo por el transportador de baja capacidad y alta afinidad SGLT1, difundiendo la glucosa en la membrana basolateral a través del GLUT1.²⁵ Algunos estudios sugieren que la hiperglucemia crónica genera regulación a la alta en la actividad y la expresión del transporte SGLT2 y GLUT2.^{26,27} Rossetti y colaboradores publicaron desde 1987 los resultados con florizina, glucósido extraído de la corteza del manzano, que redujo la glucemia en ratas pancreatectomizadas y bloqueaba SGLT1 y SGLT2.²⁵ Sin embargo, la florizina no tuvo utilidad clínica por su degradación intestinal y su inhibición simultánea de SGLT1 a nivel gástrico. Por ello se desarrollaron inhibidores selectivos de SGLT2,²⁸ de administración oral con una sustitución en su estructura molecular que los hizo resistentes a la inactivación intestinal. Su vida media varía entre 10.6 y 17.8 horas, por lo que se pueden administrar una vez al día.²⁹ Los iSGLT2 eliminan 60-80 gramos de glucosa al día por orina y este efecto es independiente de la función de la célula beta y del tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2, por lo que pueden prescribirse en cualquier momento de la enfermedad (**Figura 2**).³⁰

La terapia con insulina produce aumento de peso generando más necesidad de la misma en un esquema repetitivo.^{31,32} Los estudios clínicos ya han demostrado que la adición de iSGLT2 a los iDPP4 mejora las concentraciones de glucosa con pérdida significativa de peso,^{33,34} y al tener en cuenta que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen de base aumento del glucagón y de la gluconeogénesis hepática,³⁵⁻³⁹ se ven beneficiados con la administración de AGLP1.^{29,40} Asimismo, los iSGLT2 también producen aumento del glucagón, gluconeogénesis hepática^{29,41} y riesgo de cetoacidosis euglucémica, efectos que podrían contrarrestarse con los AGLP1, dando soporte fisiológico a su combinación.

Lo primero que se podría decir en relación con la combinación de iSGLT2 (acción independiente de insulina) más AGLP1 (acción dependiente de insulina) es que tiene un soporte en los tiempos de sus mecanismos de acción, debido a que los iSGLT2 proporcionan sus efectos protectores cardiovasculares a través de mecanismos más hemodinámicos a corto plazo: 3-6 meses EMPA REG,⁴² mientras que los AGLP1 los proporcionan teóricamente más a través de acción antiaterogénica y antiinflamatoria a largo plazo: 12 meses LEADER⁴³ y SUSTAIN,⁴⁴ lo que hace que esta combinación produzca protección cardiovascular a corto y largo plazos. Lo segundo que debe resaltarse es propuesto por DeFronzo en una publicación reciente, teniendo en consideración que la combinación de los AGLP1 y los iSGLT2 comparten un número de acciones metabólicas, cardiovasculares y renales, propone que el sinergismo de ambas moléculas podría corregir, en teoría, al menos siete de los ocho componentes del octeto ominoso.⁴⁵ Los AGLP1 mejoran la liberación de insulina,⁴⁶⁻⁴⁸ estimulan la transcripción/biosíntesis de insulina, regulan a la alta el GLUT 2 y mejoran la transcripción/actividad de la glucocinasa,⁴⁹⁻⁵² inhibiendo la secreción de glucagón.⁵³ Además, reducen la producción de gluconeogénesis hepática y ejercen un efecto en el sistema nervioso central suprimiendo el apetito en el núcleo hipotalámico;⁵⁴ también corrigen el defecto incretínico, promueven la pérdida de peso⁵⁵ que indirectamente disminuye la resistencia y, por tanto, aumenta la sensibilidad en 25-30% en el tejido muscular y hepático.⁵⁶ Los iSGLT2, por otro lado, generan glucosuria⁵⁷⁻⁵⁹ con posterior disminución de la glucemia y de la glucotoxicidad.^{41,60} Teóricamente el único componente del octeto ominoso que no se interviene directamente es la resistencia a la insulina en el adipocito; sin embargo, podría considerarse un efecto indirecto por la acción positiva de los AGLP1 y los iSGLT2 en el perfil lipídico acentuado con la pérdida de peso y la disminución de la resistencia a la insu-



lina.⁶¹ Se ha planteado un nuevo concepto que tiene en cuenta otras variables en relación con la fisiopatología de la diabetes. Shwartz y colaboradores proponen el llamado “onceno atroz” (**Figura 3**) que pone como principal elemento la anomalía de la célula beta más disminución en su número, con un esquema donde hay interacción de predisposición genética, resistencia a la insulina, elementos ambientales, estilo de vida y respuesta inmuno/inflamatoria alterada. Este esquema reconoce tres vías adicionales que generan hiperglucemia: cambios en la microbiota intestinal, reducción en la producción de amilina por la alteración de la célula beta (vaciamiento gástrico acelerado con aumento en la absorción de glucosa en el intestino y aumento de la glucemia posprandial) y un estado inflamatorio que genera aumento en la demanda de insulina, todos ellos teóricamente cubiertos con los AGLP1.^{62,63}

En tercer lugar podría plantearse la combinación fundamentada en sus mecanismos de acción

y los estudios disponibles en relación con las variables de interés. Por ejemplo, en cuanto al control glucémico representado en HbA1c, los AGLP1 redujeron 1.2-1.4% en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 iniciando en 8-8.2%⁴³ y, por otro lado, los iSGLT2 redujeron HbA1c 0.8-1.0% en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 iniciando en 8-8.2%.⁶⁴ Al evaluar la pérdida de peso los iSGLT2 repercutieron a través de la pérdida de calorías por la orina^{65,66} y los AGLP1 a través de la disminución del apetito y el retraso del vaciamiento gástrico.⁶⁷

Si se evalúa el tejido grasa también encontramos efecto. Los iSGLT2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mal controlados redujeron el peso corporal total expresado en masa de grasa, tejido adiposo visceral y subcutáneo al medirse por absorciometría dual de rayos X y resonancia magnética.⁶⁸ La liraglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 repercute en este mismo aspecto⁶⁹ y, además, a nivel hepático con reducción del hígado graso.^{70,71} La presión arterial también es foco

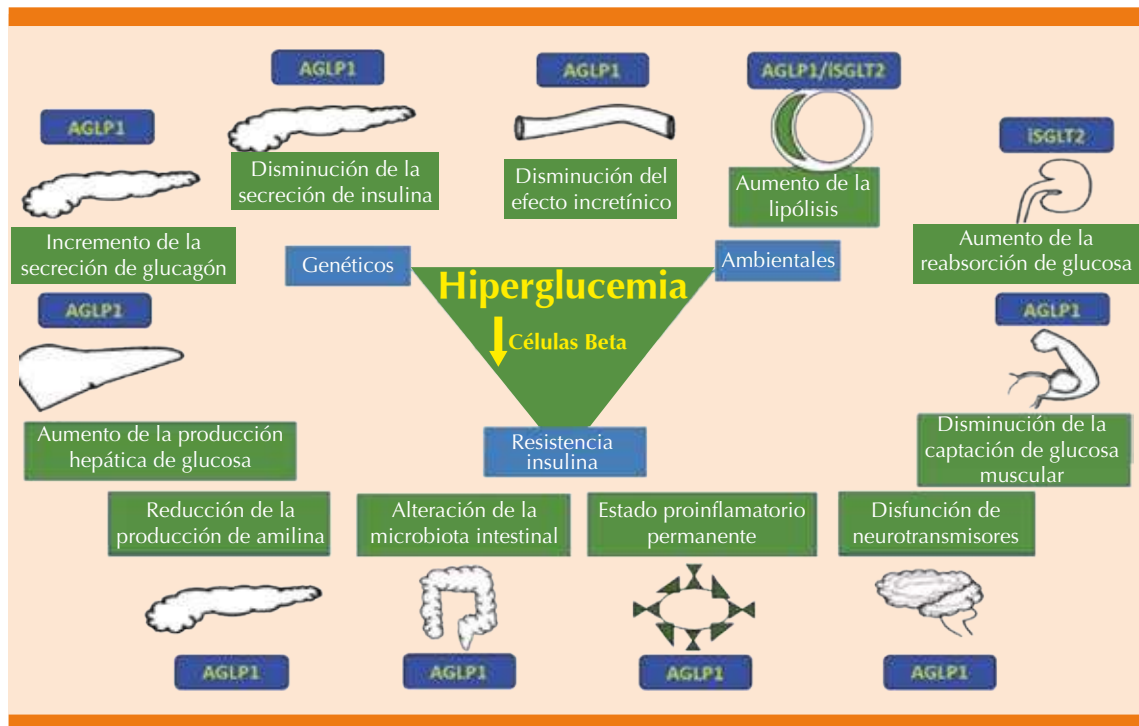


Figura 3. Onceno atroz. Modificada de la referencia 62.

de estudio, los iSGLT2 repercutieron a través de la natiuresis con reducción del volumen intravascular^{72,73} y los AGLP1 produjeron un efecto leve repercutiendo a través de su acción vasodilatadora y por natiuresis leve.^{74,75} Si tenemos en cuenta el efecto en la célula beta, los AGLP1 mejoran su función a las 8 horas e incluso se demostró efecto después de tres años,^{47,48,76-79} también estimula su neogénesis y modula su apoptosis^{80,81} y, por otro lado, los iSGLT2, al revertir la glucotoxicidad, mejoran la función de la célula beta.⁸² En cuanto a protección renal, ya se ha demostrado que la empagliflozina y la liraglutida redujeron la filtración glomerular, la progresión a macroalbuminuria y la necesidad de terapia de reemplazo renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.^{65,67} En relación con las hipoglucemias la combinación de estas terapias tiene muy baja probabilidad de producirla. En los estudios grandes de empagliflozina (EMPA REG),⁴² liraglutida (LEADER)⁴³ y

semaglutida (SUSTAIN-6)⁴⁴ las hipoglucemias fueron similares e incluso menores que en los grupos placebo.

Estudios de la combinación

Las publicaciones en relación con la combinación son limitadas. El estudio CANVAS, que incluyó 4330 pacientes, doble ciego, con distribución al azar, se realizó para evaluar a la semana 18 la eficacia y seguridad de la canagliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que ya recibían otros tratamientos. De este estudio se analizó un subgrupo de 95 pacientes que tenían AGLP1 de base y se concluyó que la adición de canagliflozina 100 y 300 mg mejora la HbA1c 1 y 1.06%, respectivamente, el índice de masa corporal y la presión arterial (7.1 y 2.6 mmHg, respectivamente) en comparación con un grupo placebo.⁸³ Aunque fue una



muestra limitada con seguimiento corto, tuvo un diseño cerca de lo ideal con una combinación secuencial. Se encontró también el reporte de un paciente de 52 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 mal controlada (HA1c 9.7%) con evolución de 20 años y complicaciones microvasculares. Lo particular del paciente era que tenía obesidad mórbida y recibía dosis altas de insulina, peso de 209.5 kg e índice de masa corporal de 61.2. Tenía, además, presión arterial de 225/110 mmHg y apnea del sueño. Se indicó dapagliflozina más liraglutida con lo que se redujo el valor de HA1c hasta 5.4% con pérdida de peso de 73.5 kg y mejoría de las cifras tensionales con alivio de los síntomas de apnea del sueño,⁸⁴ lo que apoya posiblemente esta respuesta particular en variables genéticas en receptores GLP1 (hiperrespondedores).⁸⁵

En relación con los estudios retrospectivos se revisaron cuatro. El primero a mencionar se realizó en 14 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con mal control metabólico, el grupo tenía edad media de 54 años con tiempo de evolución de la enfermedad de 18.5 años, HbA1c promedio de 10.1% y peso de 113.3 kg. Se adicionó inicialmente AGLP1 durante 20 semanas con reducción de HA1C 2.9% y 4.9 kg; posteriormente dapagliflozina para evaluar el efecto en HbA1c y el peso, alcanzando a las 20 semanas efecto en HbA1C 4.5% y en el peso 2.6 kg. Por último, a las 48 semanas la disminución de la HbA1c fue de 4.4% y en el peso de 5.4 kg, resultados estadísticamente significativos.⁸⁶ El segundo estudio para mencionar se realizó en Escocia, con una cohorte de 85 pacientes que recibían tratamiento con AGLP1 y posteriormente con dapagliflozina durante un promedio de 3-18 meses. El tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2 fue, en promedio, de 13 años con edad media de 57 años. De los pacientes evaluados, 74 tomaban liraglutida y 11 exenatida, sin especificarse el tiempo de administración; comenzaron con una HbA1c media de 9.1%. Se evaluó HbA1c

a las 12 semanas de 8% ($p < 0.001$). La presión arterial, el peso, el perfil lipídico, las transaminasas y la tasa de filtración glomerular de base con medición posteriormente a las 12 semanas no tuvieron diferencias significativas.⁸⁷ Saroka y colaboradores realizaron otro estudio en Nueva York con 75 pacientes, en su mayoría estadounidenses obesos, de edad media (49-67 años) con duración media de diabetes mellitus tipo 2 de 8-20 años. Los pacientes recibían tratamiento con AGLP1 en intervalo de 12 a 106 meses previo a la adición de canagliflozina en pacientes distribuidos así: 62.7% liraglutida, 25.3% exenatida semanal (LAR) y 12% exenatida cada 12 horas con HbA1c basal promedio de 7.94%. Se adicionó canagliflozina en un intervalo de duración de 7.8-13.6 meses a dosis de 300 mg/día en una tercera parte y 100 mg en dos terceras partes. La HbA1c y el peso disminuyeron significativamente: 0.39% y 4.6 kg, respectivamente. También hubo disminución significativa en la presión arterial sistólica y aumento de HDL no significativo.⁸⁸

El último estudio retrospectivo a mencionar se realizó en Madrid, España, con dos cohortes en el "mundo real". El objetivo principal fue evaluar la efectividad y la seguridad en la reducción de peso y HbA1c en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con múltiples tratamientos de base más la combinación de dapagliflozina, durante al menos 12 meses, y AGLP1. Se evaluó a las 24 y 52 semanas. El objetivo secundario fue comparar las diferencia de la HbA1c, el peso, la presión arterial, el perfil lipídico, la filtración glomerular y los efectos secundarios entre esta cohorte de 109 pacientes con otro grupo de 104 pacientes tratados con dapagliflozina, pero sin AGLP1 de base. El grupo con AGLP1; liraglutida 72.5%, exenatida semanal (LAR) 20.2%, exenatida diario 2.8% y lixisenatida 4.6% redujeron HbA1c y peso antes del inicio de dapagliflozina, mientras que el grupo sin AGLP1 aumentaron HbA1c y peso. Al iniciar dapagliflozina hubo una reduc-

ción significativa de HbA1c en ambas cohortes, con disminución significativamente mayor en el grupo sin AGLP1 al hacer análisis incluso multivariado y al considerar los pacientes con HbA1c mayor a 7% ($p < 0.0001$ en ambos grupos). En cuanto al peso, hubo disminución significativa en ambos grupos a las 24 y 52 semanas, pero el grupo sin AGLP1 perdió más peso, 2.3 vs 3.9 kg a las 24 semanas y 2.4 vs 4.8 kg a las 52 semanas. El comportamiento en esta variable se debió probablemente a los múltiples mecanismos neuronales/hormonales y periféricos implicados en el equilibrio de la ingesta y regulación de la energía, reforzando otras vías implicadas en ese equilibrio y limitando la pérdida de peso con otros medicamentos. Se demostró que la adición secuencial (mundo real) de dapagliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que tenían de base AGLP1 reduce significativamente HbA1c, el peso y la presión arterial sistólica a las 52 semanas.^{89,90}

Un estudio multicéntrico prospectivo de 52 semanas hecho en Japón con 62 pacientes mayores de 20 años y HA1c de 7-10.5% tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de un inhibidor de SGLT2 (luseogliflozina), adicionada a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 considerados con mal control metabólico a pesar de dieta, ejercicio y tratamiento de base con liraglutida. Se encontró disminución en HbA1c de 0.58-0.78%, glucemia en ayunas de 28.5-35.7 mg/dL, glucemia posprandial de 61.9-51.1 mg/dL y peso 2.47-2.95 kg a la semana 52 con $p < 0.0001$. Además, Seino y colaboradores encontraron incremento de la sensibilidad a la insulina usando el índice de Matsuda, disminución de la grasa corporal a través de análisis de impedancia bioeléctrica, disminución de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca.^{91,92}

El estudio DURATION 8 con seguimiento de 28 semanas efectuado en 109 centros de 6 países, se realizó doble ciego y con distribución

al azar. Se distribuyeron al azar 611 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con antecedente de enfermedad de 7.6 años, HbA1c basal promedio de 9.3% y tratamiento con metformina al menos durante ocho semanas para recibir exenatida semanal (LAR) más dapagliflozina en inicio simultáneo, exenatida LAR o dapagliflozina. El objetivo primario fue evaluar los cambios en HA1c y los secundarios fueron los cambios en glucemia en ayunas, glucemias poscarga 2 horas, pacientes con HbA1c $< 7\%$ y cambios en el peso, entre otros. El grupo que combinó exenatida LAR/dapagliflozina tuvo mayor efecto en la presión arterial (4.1 mmHg), HbA1c (-2% IC95%: -2.1 a -1.8) y fue significativamente superior a cualquiera de los dos medicamentos independientes en relación con los objetivos secundarios. Se concluyó que el inicio simultáneo de exenatida LAR más dapagliflozina mejoró las mediciones glucémicas y disminuyó los factores tradicionales de riesgo cardiovascular. La combinación fue bien tolerada con similares eventos adversos en los grupos y no se reportaron hipoglucemias. La combinación no tuvo efectos aditivos en el control glucémico y 45% de los pacientes con la combinación logró la meta de HbA1c $< 7\%$, con la observación que la combinación fue simultánea y no secuencial. Sí hubo efectos aditivos en el peso, presión arterial sistólica y triglicéridos, lo que sugiere mecanismos de acción independientes en relación con estas variables.⁹³

En la actualidad está en curso un estudio por DeFronzo y colaboradores que pretende comparar y evaluar el efecto de la combinación de liraglutida más canagliflozina con ambos tratamientos en monoterapia, teniendo en cuenta variables como la producción de glucosa hepática, glucosa plasmática, HbA1c, peso, hígado graso y grasa visceral.⁹⁴ El estudio AWARD-10, con distribución al azar, de brazos paralelos, controlado con placebo y doble ciego (fase 3B), evaluará la reducción de las concentraciones de HbA1c y la seguridad



de la combinación de dulaglutida más iSGLT2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con o sin metformina en su tratamiento con duración de 24 semanas en modalidad secuencial.⁹⁵

CONCLUSIONES

La diabetes mellitus tipo 2 es una afección compleja de naturaleza progresiva y con múltiples perfiles en relación con los diferentes mecanismos por los que los pacientes pueden producir hiperglucemia. Este contexto nos obliga a buscar alternativas y combinaciones con tratamientos dobles y triples con el objetivo de lograr metas metabólicas y de otras variables, como presión arterial, perfil lipídico, peso, protección renal y desenlaces cardiovasculares. Las nuevas moléculas disponibles en el mercado (AGLP1 e iSGLT2) han demostrado de manera individual efecto en esas variables aparentemente por mecanismos de acción diferentes y complementarios; entonces, al considerar que los AGLP1 disminuyen las concentraciones de glucagón y la producción endógena de glucosa, en contraste con los iSGLT2 que producen efectos contrarios, su combinación es atractiva en búsqueda de un sinergismo pragmático. Los estudios de naturaleza retrospectiva tienen poco poder estadístico no sólo por su metodología, sino, además, por el número limitado de pacientes y los tiempos de seguimiento. El estudio DURATION 8 es el único estudio con distribución al azar, controlado, realizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que evaluó la combinación de manera simultánea, pero sin demostrar efectos aditivos. Aunque en la actualidad la combinación con inicio simultáneo es un escenario poco probable en el mundo real, no es claro que los resultados obtenidos sean mejores que el inicio secuencial; por su parte, ese estudio determinó que el inicio simultáneo de exenatida LAR más dapagliflozina mejoró las mediciones glucémicas y disminuyó los factores tradicionales de riesgo cardiovasculares. Con base en esta revisión de la bibliografía, deberían

hacerse más estudios clínicos con la combinación de AGLP1 más iSGLT2 en el contexto de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con mal control metabólico y obesidad a pesar de tratamientos duales y triples. Serían ideales los estudios doble ciego, controlados, con distribución al azar, con número significativo de pacientes que comparen la combinación simultánea, secuencial o ambas para evaluar si los efectos son similares y teniendo en cuenta iSGLT (específicos y duales) y AGLP1 de acción larga, corta o ambas. Asimismo, en el paciente con alto riesgo cardiovascular sería conveniente considerar escenarios de terapia puente, en combinación o ambas, teniendo en cuenta que el efecto en la mortalidad con empagliflozina fue a los 6 meses de iniciado el tratamiento (efectos más hemodinámicos) y con liraglutida fue a los 12 meses de iniciado el tratamiento (efecto más vascular).

Agradecimientos

Agradezco al Dr. Defronzo por su excelente disposición y orientación académica.

REFERENCIAS

1. International Diabetes Federation. The IDF Diabetes Atlas. 6th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2013.
2. Vargas-Uricoechea y col. Epidemiología de la diabetes mellitus en Sudamérica: la experiencia de Colombia. *Clin Invest Arterioscl* 2016;28:245-56.
3. Acuña-Merchán L. Situación de la enfermedad renal en Colombia 2014. Cuenta de alto costo Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo (2015).
4. Schargrodsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinuesa R, et al; CARMELA Study Investigators. CARMELA: Assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med* 2008;21:58-65.
5. Aschner P. Epidemiología de la diabetes en Colombia. *Avances Diabetes* 2010;26:95-100.
6. Aschner PJ, Ruiz AJ. Metabolic memory for vascular disease in diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2012;14(1):S68-S74.
7. United Kingdom Prospective Diabetes Study Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131): 837-53.

8. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577-89.
9. Alan J. Garber, Martin J. Abrahamson, Joshua I. Barzilay et al. Consensus Statement by the American Association of clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive Type 2 Diabetes Management algorithm 2017. *Endocrine Practice* 2017;23(No. 2) February.
10. Goldenberg RM, Verma S, Perkins BA, Gilbert JD, Zinman CM. Can the combination of incretin agents and sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors reconcile the yin and yang of glucagon? *Can J Diabetes* 2018;41:6-9.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2017. *J Clin Appl Res Educ Diabetes Care* 2017;40(Supplement 1) January.
12. Perl S, Kushner JA, Buchholz BA, et al. Significant human beta-cell turnover is limited to the first three decades of life as determined by *in vivo* thymidine analog incorporation and radiocarbon dating. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:e234-9.
13. Dunning BE, Gerich JE. The role of alpha-cell dysregulation in fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2007;28:253-83.
14. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58:773-95.
15. Vilsboll T, Agero H, Krarup T, Holst JJ. Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(1):220-4.
16. Mentlein R, Gallwitz B, Schmidt WE. Dipeptidyl peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1 (7-36) amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum. *Eur J Biochem FEBS* 1993;214(3):829-35.
17. Chen K, Yu X, Muraok K, Imachi H, Li J, Muraoka T, et al Exendin-4 regulate Glut 2 expression via the CaMKK/CaMKIV pathway in a pancreatic beta-cell line. *Metabolism: Clin Exp* 2011; 60(4):579-85.
18. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986;29:46-52.
19. Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom: Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *J Biol Chem* 1992;267:7402-5.
20. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:728-42.
21. Cho YM, Wideman RD, Kieffer TJ. Clinical application of glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab* 2013;28:262-74.
22. Lorenz M, Evers A, Wagner M. Recent progress and future options in the development of GLP-1 receptor agonists for the treatment of diabetes. *Bioorg Med Chem Lett* 2013;23:4011-8.
23. Perez López G, González Albarran O, Cano Megias M. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2): from familial renal glucosuria to the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nefrología* 2010;30(6):618-25.
24. Balderas I. (2016) Diabetes, obesidad y síndrome metabólico. Un abordaje multidisciplinario (1ª ed.). Recuperado de <http://www.manualmoderno.com>
25. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, de Fronzo RA. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 1987;79:1510-5.
26. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2012 Jan;14(1):5e14.
27. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005 Dec;54(12):3427e34.
28. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med* 2015;21:512-17.
29. Gorgojo-Martínez JJ. Nuevos fármacos antidiabéticos: avanzando hacia el control integral de la diabetes. *Hipertens Riesgo Vasc* 2014;31(2):45-57.
30. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther* 2014;8:1335-80.
31. McFarlane SI. Insulin therapy and type 2 diabetes: management of weight gain. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009;11(10):601-7.
32. Biesenbach G, Raml A, Alsaraji N. Weight gain and insulin requirement in type 2 diabetic patients during the first year after initiating insulin therapy dependent on baseline BMI. *Diab Obes Metab* 2006; 8(6):669-73.
33. Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, et al. Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2014;37:740-50.
34. Lewin A, DeFronzo RA, Patel S, et al. Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:394-402.
35. Unger RH, Cherrington AD. Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiologic and therapeutic makeover. *J Clin Invest* 2012;122(1):4-12.



36. Dinneen S, Alzaid A, Turk D, Rizza R. Failure of glucagon suppression contributes to postprandial hyperglycaemia in IDDM. *Diabetologia* 1995;38(3):337-43.
37. Shah P, Vella A, Basu A, Basu R, Schwenk WF, Rizza RA. Lack of suppression of glucagon contributes to postprandial hyperglycemia in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):4053-9.
38. Baron AD, Schaeffer L, Shragg P, Kolterman OG. Role of hyperglucagonemia in maintenance of increased rates of hepatic glucose output in type II diabetics. *Diabetes* 1987;36(3):274-83.
39. Abdul Ghani M, DeFronzo RA. Fasting hyperglycemia impairs glucose but not insulin mediated suppression of glucagon secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(5):1778-84.
40. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007;132:2131-57.
41. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest* 2014;124:509-14.
42. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, Investigators E-RO: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.
43. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, et al, LEADER Steering Committee, LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-322.
44. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, et al, SUSTAIN-6 investigator. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-1844.
45. DeFronzo RA. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor diabetes Division University of Texas Health Science Center San Antonio, TX. doi: 10.1111/dom.12982
46. Sandoval DA, D'Alessio DA. Physiology of proglucagon peptides: role of glucagon and GLP-1 in health and disease. *Physiol Rev* 2015;95:513-548.
47. Bunck MC, Corner A, Eliasson B, Heine RJ, et al. Effects of exenatide on measures of beta-cell function after 3 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:2041- 2047.
48. Chang AM, Jakobsen G, Sturis J, Smith MJ, et al. The GLP-1 derivative NN2211 restores beta-cell sensitivity to glucose in type 2 diabetic patients after a single dose. *Diabetes* 2003;52:1786-1791.
49. Wang Y, Egan JM, Raygada M, Nadv O, Roth J, Montrose-Rafizadeh C. Glucagon-like peptide-1 affects gene transcription and messenger ribonucleic acid stability of components of the insulin secretory system in RIN 1046-38 cells. *Endocrinology* 1995;136(11):4910-7.
50. Muraio K, Li J, Imachi H, Muraoka T, et al. Exendin-4 regulates glucokinase expression by CaMKK/CaMKIV pathway in pancreatic beta-cell line. *Diab Obes Metab* 2009;11(10):939-46.
51. Park JH, Kim SJ, Park SH, Son DG, Bae JH, Kim HK, et al. Glucagon-like peptide-1 enhances glucokinase activity in pancreatic beta-cells through the association of Epac2 with Rim2 and Rab3A. *Endocrinology* 2012;153(2):574-82.
52. Fehmann HC, Habener JF. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide- I (7-37) stimulation of proinsulin gene expression and proinsulin biosynthesis in insulinoma beta TC -1 cells. *Endocrinology* 1992;130(1):159-66.
53. Cervera A, Wajsborg E, Sriwijitkamol A, Fernandez M, et al Mechanism of action of exenatide to reduce postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;294:E846-852.
54. Van Bloemendaal L, RG IJ, Ten Kulve JS, Barkhof F, et al. GLP-1 receptor activation modulates appetite- and reward-related brain areas in humans. *Diabetes* 2014;63:4186-4196.
55. Sarkar G, Alattar M, Brown RJ, Quon MJ, Harlan DM, Rother KI: Exenatide treatment for 6 months improves insulin sensitivity in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:666-670.
56. Madsbad S, Kielgast U, Asmar M, Deacon CF, Torekov SS, Holst JJ. An overview of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists--available efficacy and safety data and perspectives for the future. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:394-407.
57. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:11-26.
58. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Renal sodium-glucose cotransporter inhibition in the management of type 2 diabetes mellitus. *Am J Renal Physiol* 2015;309:F889-900.
59. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990;13:610-630.
60. Ferrannini G, Hach T, Crowe S, Sanghvi A, Hall KD, Ferrannini E. Energy balance after sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015;38:1730-1735.
61. Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ, Nauck MA. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:216-227.
62. Shwartz S, Eptein S, Corkey B. The time is right for a new classification system for diabetes: Rationale and implications of the beta cell centric classification schema. *Diabetes Care* 2016;39, February.
63. Wang L, Li P, Tang Z, Yan Z, Feng B. Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: Compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment. *Scientific Reports* 2016;6:33251.

64. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomized, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;382:941-50.
65. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, et al, Investigators E-RO: Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-334.
66. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014;129:587-597.
67. Mann JF, Frandsen KB, Daniels G, Kristensen P, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: Results of the LEADER Trial. *J Am Soc Nephrol (Abstract supplement)* 2016;27:1B.
68. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, Johansson L, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1020-1031.
69. Jendle J, Nauck MA, Matthews DR, Frid A, et al; LEAD-2 and LEAD-3 Study Groups. Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. *Diab Obes Metab* 2009;11:1163-1172.
70. Svegliati-Baroni G, Saccomanno S, Rychlicki C, Agostinelli L, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2011;31:1285-1297.
71. Carbone LJ, Angus PW, Yeomans ND. Incretin-based therapies for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:23-31.
72. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015;75:33-59.
73. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:853-862.
74. Yu M, Moreno C, Hoagland KM, Dahly A, Ditter K, Mistry M, Roman RJ. Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens* 2003;21:1125-35.
75. Koska J, Sands M, Burciu C, D'Souza KM, et al. Exenatide protects against glucose- and lipid-induced endothelial dysfunction: Evidence for direct vasodilation effect of GLP-1 receptor agonists in humans. *Diabetes* 2015;64:624-635.
76. Degn KB, Juhl CB, Sturis J, Jakobsen G, Brock B, Chandramouli V, et al. One week's treatment with the long acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24h glycemia and alpha and betacell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53(5):1187-94.
77. Mari A, Degn K, Brock B, Rungby J, Ferrannini E, Schmitz O. Effects of the long-acting human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide on beta cell function in normal living conditions. *Diabetes Care* 2007;30(8):2032-3.
78. Mari A, Nielsen LL, Nanayakkara N, DeFronzo RA, Ferrannini E, Halseth A. Mathematical modeling shows exenatide improved beta-cell function in patients with type 2 diabetes treated with metformin or metformin and a sulfonylurea. *Hormone Metab Res* 2006;38(12):838-44.
79. Retnakaran R, Kramer CK, Choi H, Swaminathan B, Zinman B. Liraglutide and the preservation of pancreatic betacell function in early type 2 diabetes: the LIBRA trial. *Diabetes Care* 2014;37(12):3270-8.
80. Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 1999;48(12):2270-6.
81. Li Y, Hansotia T, Yusta B, Ris F, Halban PA, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates Beta cell apoptosis. *J Biol Chem* 2003;278(1):471-8.
82. Merovci A, Mari A, Solis C, Xiong J, Daniele G, Chavez-Velazquez A, Tripathy D, Urban McCarthy S, Abdul-Ghani M, DeFronzo RA. Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves beta-cell function. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1927-1932.
83. Fulcher G, Matthews DR, Perkovic V, de Zeeuw D, et al, group Ctc. Efficacy and safety of canagliflozin when used in conjunction with incretin-mimetic therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:82-91.
84. Nilwala KG, Jayasinghe U, Greener VJ, Deher MD. Combining sglT2 inhibitor and glp-1 agonist: exaggerated weight loss in a morbidly obese patient with type 2 diabetes. *Br J Diab* 2016;16:138-139.
85. Jensterle M, Pirs B, Goricar K, Dolzan V, Janez A. Genetic variation in GLP1 receptor is associated with interindividual differences in weight lowering potential of liraglutide in obese women with PCOS. 17th European Congress of Endocrinology, Endocrine Abstracts, 2015. <http://dx.doi.org/10.1530/endoabs.37.ep590>
86. Curtis L, Humayun MA, Walker J, Hampton K. Addition of sglT2 inhibitor to glp1-1 agonist therapy in people with type 2 diabetes and suboptimal glycaemic control. *Practical Diabetes* 2016;33(4):129-132.
87. Hayden J, Huang F, McConneall LM, Sainsbury CA. Evaluation of a combination of sglT2 inhibitor and glp1 receptor agonist treatment in type 2 diabetes. *Diab Prim Care* 2016;18(3).
88. Saroka RM, Kane MP, Busch RS. SglT-2 inhibitor therapy added to glp-1 agonist therapy in the management of t2dm. *Endocrine Practice* 2015;21(12) December.



89. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med* 2011 Oct 27;365(17):1597e604.
90. Gorgojo-Martinez JJ, Serrano-Moreno C, Sanz-Velasco A, Feo-Ortega G. Real-world effectiveness and safety of dapagliflozin therapy added to a GLP1 receptor agonist inpatient with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;27:129-137.
91. Seino Y, Yabe D, Sasaki T. SGLT2 inhibitor luseogliflozin added to glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide improves glycemic control with bodyweight and fat mass reduction in Japanese patients with type 2 diabetes: a 52-week , open label, single-arm study. doi: 10.1111/jdi.12694
92. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999;22:1462-1470.
93. Frias JP, Guja C, Hardy E, Ahmed A, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION- 8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:1004-1016.
94. DeFronzo RA. Effect of combined incretin based therapy plus canagliflozin on glycemic control and the compensatory rise in hepatic glucose production in type 2 diabetic patients. *ClinicalTrials.gov* [Internet] Bethesda (MD): National Library of Medicine (US) 2000.
95. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Available from: <http://clinicaltrials.gov>. NCT02597049.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Flucogrel

Flujo continuo

90 años
Senosiain®

🚦 En el **manejo y prevención** de eventos **aterotrombóticos**

SALVAVIDAS



Cerebro

Corazón



ALTIA®

Extremidades

Senosiain®

FLUC-016-17



Cartílago de tiburón: una panacea oncológica más

Shark cartilage: another oncological panacea.

Guillermo Murillo-Domínguez

Resumen

El cáncer es la tercera causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares y diabetes (mellitus); ante tan desolador panorama epidemiológico, es esperable que surjan multitud de terapias “curativas” no convencionales, biológicas y no biológicas. Entre las terapias biológicas se encuentra el cartílago de tiburón, cuyos defensores de su consumo se basan en la falsa premisa de que “los tiburones no tienen cáncer”, y cuando son confrontados, alegan teorías conspiranoicas. Aunque se ha demostrado la existencia de un factor inhibidor de angiogénesis en el producto, los ensayos clínicos no han sido concluyentes en cuanto a un efecto benéfico neto en pacientes oncológicos. Pero el mercadeo popular de la sustancia es un negocio de varios millones de dólares anuales. Es prudente que los médicos tengan conocimiento incluso de los posibles efectos colaterales para proporcionar información a los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, terapias biológicas; cartílago de tiburón.

Abstract

Cancer is the third cause of death after cardiovascular diseases and diabetes mellitus. In the face of such a devastating epidemiological panorama, it is expected that a multitude of non-conventional, biological and non-biological “curative” therapies will emerge. Among the biological therapies is the shark cartilage, whose defenders of its use are based on the false premise that “sharks do not have cancer”, and when confronted, they claim conspiracy theories. Although the presence of an inhibitory factor of angiogenesis in the product has been demonstrated, clinical trials have not been conclusive as to a net beneficial effect in oncological patients. But the popular marketing of the substance is a business of several million dollars a year. It is prudent that doctors have knowledge, including possible side effects, to provide information to patients.

KEYWORDS: Cancer; Biological therapies; Shark cartilage.

Internista certificado en práctica privada.

Recibido: febrero 2018

Aceptado: abril 2018

Correspondencia

Guillermo Murillo Domínguez
tlmx2167747@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como

Murillo-Domínguez G. Cartílago de tiburón: una panacea oncológica más. Med Int Méx. 2018 julio-agosto;34(4):614-618.

DOI: <https://10.24245/mim.v34i4.2041>



“El interés público en el cartílago de tiburón ha sido impulsado más por la mercadotecnia que por la ciencia”

JOEL B FINKELSTEIN, 2005¹

ANTECEDENTES

El cáncer es la tercera causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus.²

De acuerdo con la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, *International Agency for Research on Cancer*) en el ámbito mundial, en 2012, sin incluir cáncer de piel no melanoma, se estima que ocurrieron 14.1 millones de nuevos casos, 8.2 millones de muertes por esta causa y 32.6 millones de personas vivían con cáncer en los cinco años subsecuentes al diagnóstico. De éstos, 57% (8 millones) de casos nuevos, 65% (5.3 millones) de muertes por cáncer y 48% (15.6 millones) de los supervivientes a cinco años ocurrieron en las regiones del mundo menos desarrolladas. Sólo en Estados Unidos fallecen anualmente por cáncer cerca de 600,000 pacientes y cada año surgen más de un millón de nuevos casos.^{3,4}

En México, de acuerdo con la IARC, en 2012 se estimó que ocurrieron 147,985 casos nuevos de neoplasias malignas, sin incluir al cáncer de piel de tipo no melanoma. De éstos, 82,445 (55%) casos fueron en mujeres y 65,540 (45%) en varones. En los varones, de los casos nuevos, 14,016 (21%) se debieron a cáncer de próstata, 5471 (8%) a cáncer de pulmón y 4656 (7%) a cáncer de colon y recto. Los siguientes tumores más frecuentes fueron: estómago, leucemias e hígado. En el mismo año del total de muertes por causas malignas, el cáncer de próstata causó 6367 muertes (16%), el cáncer de pulmón 4945 muertes (13%); los siguientes tumores con mayores tasas de mortalidad fueron: estómago, hígado, colon y recto.³

Ante tan desolador panorama epidemiológico, es esperable que surjan multitud de terapias “curativas” no convencionales, biológicas y no biológicas; tan sólo entre las primeras, se encuentran: beta-caroteno, coenzima Q10 (ubiquinona), polisacárido K, té de hierbas Essiac, ginseng, té verde, licopeno, maitake (*Grifola frondosa*), cardo lechero (*Silybum marianum*), muérdago (*Viscum álbum*), ácidos grasos omega 3, reishi (*Ganoderma lucidum*), resveratrol, selenio, soya, cúrcuma, vitaminas A, C, D, E, etc.,⁵ entre éstas también se incluyen varias comercializadas impunemente en México, como la amigdalina (“vitamina B17”, Laetrile®), en el Hospital Contreras (de Ernesto Contreras), en Tijuana, Baja California, esta “vitamina”, al ser ingerida, la beta-d-glucosidasa intestinal la digiere, liberando cianuro de hidrógeno^{6,7} y el cartílago de tiburón. Como siempre, el hecho de que esas terapias no se traten en la medicina científica, por su falta de evidencia, da pie para que se celebren congresos con títulos tales como: *Un mundo sin cáncer. Lo que tu médico no te está contando*,⁸ lo que es materia prima para los conspiranoicos. Entre los ponentes de ese congreso se encontraban “especialistas” en: naturopatía, medicina ortomolecular, biodescodificación e iridología, por citar sólo algunas. Por ejemplo, en otro caso de impunidad a la mexicana, entre los ponentes del citado congreso celebrado en Barcelona, España, el 13 de enero de 2018, estuvo Antonio Jiménez, de la clínica *Hope4Cancer Institute*, quien tiene dos sedes en México (en Baja California y en Cancún), lugares escogidos porque allí se les permite aplicar “tratamientos alternativos” que “aún no están disponibles” en Estados Unidos o Canadá, de donde proviene el grueso de sus pacientes.⁹

Los tiburones

Los selacimorfos (del griego *selachos*, tiburón, y *morphé*, forma) son un superorden de condriictios (peces cartilaginosos) conocidos comúnmente con el nombre de tiburones o

escualos. Existen varios tipos de tiburones: el blanco y el toro (conocidos como jaquetones), el sarda, el ballena, el mako, el tigre, el azul, el martillo (*Sphyrna lewini*) y el espinoso (*Squalus acanthias*).^{4,10}

El cartílago de tiburón (y el bovino, el ovino y el de pollo) como terapias anticáncer

La razón que aluden los comerciantes del cartílago de tiburón para promocionarlo como agente anticáncer es que “los tiburones no tienen cáncer”, lo que se afirmó en libros no científico-médicos, en el decenio de 1990 (1992 y 1996), mencionando ahí mismo, que según Robert Langer, del *Massachusetts Institute of Technology*, el cartílago de tiburón tiene mil veces más factor inhibidor de la angiogénesis que cualquier otro cartílago;^{11,12} sin embargo, ya desde 1969, se publicó que los tiburones sí pueden tener cáncer,¹³ lo que permanece vigente casi 40 años después y aun cuando la incidencia de cáncer en los tiburones (que se desconoce con exactitud) fuera baja, esto no necesariamente implica que la ingesta de cartílago de tiburón es una terapia válida anticáncer, como se populariza en los medios de comunicación masiva, a los que los pacientes tienen acceso con mayor facilidad.^{1,14,15}

A pesar de la evidencia anterior, los pacientes suelen preguntar ¿han estudiado los médicos científicos la utilidad del cartílago de tiburón en el cáncer? La Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos dice: “se han efectuado por lo menos una docena de estudios clínicos del cartílago como tratamiento para personas

con cáncer desde principios de la década de 1970”. La evaluación de tales investigaciones revela que “no es posible recomendar el consumo de cartílago (bovino [vacuno] o de tiburón) como tratamiento para personas con cáncer fuera del contexto de ensayos clínicos bien diseñados”.¹⁶

Asimismo, la administración de cartílago de tiburón ¿es inocua? Los efectos secundarios relacionados con la terapia de cartílago por lo general se describen como de gravedad leve a moderada. Se notificó inflamación en los sitios de inyección (en el caso de administración parenteral), disgeusia, fatiga, náuseas, dispepsia, fiebre, mareos y edema en el escroto después del tratamiento con el producto de cartílago bovino Catrix®.¹⁷⁻¹⁹ El consumo de cartílago de tiburón en polvo se relacionó con náuseas, vómitos, cólicos abdominales, distensión abdominal, estreñimiento, hipotensión (arterial), hiperglucemia, debilidad generalizada e hipercalcemia.²⁰⁻²² La concentración alta de calcio en el cartílago de tiburón puede contribuir a la hipercalcemia.^{23,24} Además, un caso de hepatitis se relacionó con el consumo de cartílago de tiburón en polvo.²⁵ La náusea, el vómito y la dispepsia son los efectos secundarios más frecuentes después del tratamiento con AE-941/Neovastat®, el extracto acuoso de cartílago de tiburón.²⁶

Como la insistencia de los pacientes en someterse a terapias alternativas no tiene límite, suelen preguntar ¿por qué el oncólogo no prescribe cartílago de tiburón como tratamiento anticáncer? Una respuesta recurrente es que existe un complot por parte de las empresas farmacéuticas para silenciar los supuestos beneficios de este producto. Respuesta totalmente ilógica: quien más interesado está en vender productos para tratar una enfermedad tan prevalente como el cáncer es precisamente la industria farmacéutica. Cuesta creer, además, que todos los oncólogos del mundo y todos los organismos científicos relacionados con el cáncer estén tan obcecados

i. Otros mencionan que la comparación de extractos de cartílago de tiburón y de escápula de bovino mostró que el factor inhibidor de la angiogénesis se encontraba en una concentración 100,000 veces mayor en el cartílago de tiburón y, además, en el bovino el tejido cartilaginoso constituye 0.06% del peso corporal, en tanto que en el tiburón este tejido constituye 6% del peso corporal total.⁴



como para obviar un tratamiento que podría salvar muchas vidas.²⁷

Cabe agregar tres consideraciones más: 1) al tratarse de un complemento (suplemento) alimenticio, no se exigen a los fabricantes de cartílago de tiburón pruebas de efectos anticáncer u otros posibles efectos biológicos, como sí se exige a cualquier fármaco. 2) Es posible que haya variaciones considerables de cada producto entre un lote y otro, porque no hay procesos estándares de fabricación. 3) Una consideración ecológica medioambiental: muchas especies de tiburones están en peligro de extinción y, por otra parte, debido a la contaminación marina, se han aislado neurotoxinas (beta-N-metilamino-L-alanina) y mercurio, de los suplementos dietéticos de cartílago de tiburón.^{27,28}

A pesar de los pesares, ya en 1997, unos 50,000 estadounidenses decían tomar el cartílago de tiburón con un costo individual de aproximadamente 7000 dólares estadounidenses (USD) anuales.²⁹ En el resto del mundo se estima que lo consumen entre 25,000 y 100,000 personas cada año.⁴ La industria internacional dedicada a la producción y mercadeo del cartílago de tiburón, en 1996, ya alcanzaba los 50 millones de dólares estadounidenses.¹¹ En el año 2000, el Congreso de Estados Unidos aprobó un presupuesto de 50 millones de dólares estadounidenses para las investigaciones científicas de medicina alternativa y convertir en Instituto la Oficina de Medicina Alternativa, que era un apéndice de la Oficina del Director del Instituto Nacional de Salud; este Instituto, junto con el Instituto Nacional del Cáncer, asignó, en 1999, 2,500,000 dólares estadounidenses a un ensayo clínico de cartílago de tiburón en una muestra de 800 pacientes con cáncer de pulmón, administrando Neovstat[®]/AE-941, desarrollado en Canadá;⁴ sin embargo, en un estudio publicado en 2010, en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas irresecable, no se demostró mejoría en la supervivencia al administrar el derivado de cartílago

de tiburón (AE-941);³⁰ lo mismo ha sucedido en pacientes con cáncer de mama y de colon.³¹

Se han descrito también otras acciones del cartílago de tiburón: analgésica, moduladora del crecimiento y desarrollo de neuronas, antiinflamatoria o proinflamatoria, antimutagénica, activadora de la respuesta inmunológica, antioxidante e hipolipemiante, acciones que han propiciado la propuesta de la administración del cartílago de tiburón en enfermedades no oncológicas, como: psoriasis, osteoartritis y osteoporosis; sin embargo, los ensayos clínicos no han resultado concluyentes.^{4,32-34}

REFERENCIAS

1. Finkelstein JB. Sharks do get cancer: few surprises in cartilage research. *J Natl Cancer Inst* 2005 Nov. 2;97(21):1562-3.
2. Granados GM, Arrieta ROG, Hinojosa GJ. Prefacio, en: Granados GM, Arrieta ROG, Hinojosa GJ. Tratamiento del cáncer. Oncología médica, quirúrgica y radioterapia. Instituto Nacional de Cancerología. México: El Manual Moderno, 2016:XIII.
3. Granados GM, Arrieta ROG, Mohar BA. Epidemiología descriptiva del cáncer. Cáncer en el mundo. Cáncer en México, en: Granados GM, Arrieta ROG, Hinojosa GJ. Tratamiento del cáncer. Oncología médica, quirúrgica y radioterapia. Instituto Nacional de Cancerología. México: El Manual Moderno, 2016:6-7.
4. Estévez BM, Ortega MR, de Jongh DL, Campos PR. Cartílago de tiburón: acciones biológicas, empleo y perspectivas. *Rev Cubana Invest Bioméd* 2001 jul-sept;20(3):213-22.
5. Ulbricht CE. Complementary, Alternative, and Integrative Therapies in Cancer Care. Biologically Based Therapies Used for Cancer Treatment and Secondary Prevention, en: DeVita VT Jr., Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer. Principles & Practice of Oncology. Wolters Kluwer Health, Philadelphia 2015:2166-2172.
6. Strohecker J (exec. dir.). Cancer. Laetrile, en: Alternative Medicine. The Definitive Guide. The Burton Goldberg Group. Future Medicine Publishing, Inc., Puyallup, Washington, 1994;575-576.
7. Hall AH, Linden CH, Kulig KW, Rumack BH. Cyanide poisoning from laetrile ingestion: role of nitrite therapy. *Pediatrics* 1986 Aug;78(2):269-272.
8. Gómez JA, Iriberrí A. Éstos son los seis embaucadores que prometen "un mundo sin cáncer". *El Español* 2018 ene. 13 (disponible en: https://www.elespanol.com/ciencia/salud/20180113/embaucadores-prometen-mundo-sin-cancer/276723389_0.html) (consultado el 16-02-2018).

9. Éstos son los seis embaucadores que prometen “un mundo sin cáncer”. Boletín electrónico de información sobre el fenómeno de las sectas y la nueva religiosidad. Red Iberoamericana de Estudio de las Sectas 2018 ene. 25;(554):No.2 (disponible en: <http://info-ries.blogspot.mx/>) (consultado el 16-02-2018)
10. Selachimorpha, en: Wikipedia (disponible en: <https://es.wikipedia.org/wiki/Selachimorpha>) (consultado el 16-02-2018).
11. Lane WI, Comac L. Sharks don't get cancer. How shark cartilage could save your life. Avery Publishing, Garden City Park, NY, 1992 (Lane WI, Comac L. Sharks Still Don't Get Cancer: The Continuing Story of Shark Cartilage Therapy. Avery Publishing, Garden City Park, NY, 1996).
12. Strohecker J (exec. dir.). Cancer. Shark Cartilage, en: *Alternative Medicine...*, op. cit., pág. 575.
13. Wellings SR. Neoplasia and primitive vertebrate phylogeny: echinoderms, prevertebrates, and fishes--A review. *Natl Cancer Inst Monogr* 1969 Jul.;31:59-128.
14. Ostrander GK, Cheng KC, Wolf JC, Wolfe MJ. Shark cartilage, cancer and the growing threat of pseudoscience. *Cancer Res* 2004 Dec. 1;64(23):8485-8491.
15. Alifrangis C, Stebbi J. Shark cartilage: has the popularisation of science failed? *Lancet Oncol* 2012 Jan;13(1):22.
16. NIH. Instituto Nacional del Cáncer. Cartílago (bovino y de tiburón) (PDQ®)—Versión para profesionales de salud 2017 jul. 10 (disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/mca/pro/cartilago-pdq#section/all>) (consultado el 16-02-2018).
17. Prudden JF. The treatment of human cancer with agents prepared from bovine cartilage. *J Biol Response Mod* 1985;4(6):551-84.
18. Romano CF, Lipton A, Harvey HA, et. al. A phase II study of Catrx-S in solid tumors. *J Biol Response Mod* 1985;4(6):585-9.
19. Puccio C, Mittelman A, Chun P, et. al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with Catrx. *Proceed Am Soc Clin Oncol* 1994;13:A-769, 246.
20. Miller DR, Anderson GT, Stark JJ, et al. Phase I/II trial of the safety and efficacy of shark cartilage in the treatment of advanced cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(11):3649-55.
21. Leitner SP, Rothkopf MM, Haverstick L, et al. Two phase II studies of oral dry shark cartilage powder (SCP) with either metastatic breast or prostate cancer refractory to standard treatment. *Proceed Am Soc Clin Oncol* 1998;17:A-240.
22. Rosenbluth RJ, Jennis AA, Cantwell S, et al. Oral shark cartilage in the treatment of patients with advanced primary brain tumors. *Proceed Am Soc Clin Oncol* 1999;18:A-554.
23. Jungi WF. Dangerous nutrition. *Support Care Cancer* 20013;11(4):197-8.
24. Lagman R, Walsh D. Dangerous nutrition? Calcium, vitamin D, and shark cartilage nutritional supplements and cancer-related hypercalcemia. *Support Care Cancer* 2003;11:232-235.
25. Ashar B, Vargo E. Shark cartilage-induced hepatitis. *Ann Intern Med* 1996;125(9):780-1.
26. Falardeau P, Champagne P, Poyet P, et. al. Neovastat, a naturally occurring multifunctional antiangiogenic drug, in phase III clinical trials. *Semin Oncol* 2001;28(6):620-5.
27. Basulto MJ. El cartílago de tiburón no solo es inútil contra el cáncer, es algo más. *El País* 2018 feb. 12 (disponible en: https://elpais.com/elpais/2018/02/06/ciencia/1517916027_823830.html) (consultado el 16-02-2018)
28. Mondo K, Broc GW, Murch SJ, Guangliang L, Yong C et al. Environmental neurotoxins β -N-methylamino-L-alanine (BMAA) and mercury in shark cartilage dietary supplements. *Food Chem Toxicol* 2014 Jan 8;70:26-32.
29. Jacobs JJ. Métodos alternativos y sin demostrar para el tratamiento del cáncer, en: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cáncer. Principios y práctica de Oncología*. Edit. Médica Panamericana, Madrid-Arán Ediciones, Madrid, 2000;2:2993-3001.
30. Lu C, Lee JJ, Komaki R, Herbst RS, Feng L, Evans WK, et al. Chemoradiotherapy with or without AE-941 in stage III non-small cell lung cancer: a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2010 Jun;102(12):859-65.
31. Loprinzi CL, Levitt R, Barton DL, Sloan JA, Atherton PJ, Smith DJ et al. North Central Cancer Treatment Group. Evaluation of shark cartilage in patients with advanced cancer: a North Central Cancer Treatment Group trial. *Cancer* 2005;104(1):176.
32. Merly L, Smith SL. Pro-inflammatory properties of shark cartilage supplement. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2015 Apr;37(2):140-7.
33. Jeevithan E, Bao B, Zhang JY, Hong ST, Wu WH. Purification, characterization and antioxidant properties of low molecular weight collagenous polypeptide (37 kDa) prepared from whale shark cartilage (*Rhincodon typus*). *J Food Science and Technology-Mysore* 2015 Oct.;52(10):6312-6322.
34. Trivedi R, Salvo MC. Utilization and safety of common over-the-counter dietary/nutritional supplements, herbal agents, and homeopathic compounds for disease prevention. *Med Clin N Am* 2016 Sept. 1;100(5):1089-1099.



En Infecciones
urinarias

EVOCS[®] III

levofloxacinó

Una toma al día.¹

Alto índice de cumplimiento
de tratamiento.^{1,2,3,4}

Escherichia coli



Impida su evolución desde el **DNA**



Años
Infinitamente

BIBLIOGRAFÍA: 1. Rodríguez Cofre López. Fluoroquinolonas en infecciones respiratorias comunitarias. Grupo de Patología Infecciosa y Antimicrobianos de la SEMG. Santiago de Compostela, Junio 2004. 2. Buonomariti A, Faldutini O. Fluoroquinolonas respiratorias como antibióticos de primera línea en tratamiento ambulatorio de la comunidad, pautado en centro. Revista Argentina de Medicina Respiratoria. N.º 1: 20-31. 2008. 3. Castiella A, Tulliani G, Company D, Rigau y JM. Anxos. Utilización hospitalaria de levofloxacina. Servicio de Farmacología Clínica, Fundación Institut Català de Farmacología, Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitari Vall de Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona Bar Eup Quimioterapia, Junio 2003. Vol.16 (Nº 3): 221-226 2003. 4. García M, M. Soledad, Parle T, Lorenza, Bermeo E, Benitoa et al. Susceptibilidad in vitro de patógenos respiratorios a levofloxacina y otros antimicrobianos. Rev. chil. Infectol., 2009, vol.17, no.1, p.10-24. ISSN 0710-1018. No. de Ingreso SSA: RR3300723AS113





La consulta médica por WhatsApp: un deterioro en la relación médico-paciente

The medical consultation for WhatsApp: A deterioration in the doctor-patient relationship.

José Halabe-Cherem, Liz Hamui-Sutton

Resumen

En la actualidad la aplicación de mensajería WhatsApp® se ha convertido en una de las principales formas de comunicación virtual porque permite establecer relaciones interpersonales y grupales; incluso, ha generado un lenguaje basado en emoticones que permite transmitir ideas y sentimientos. La consulta médica no ha quedado fuera de esta nueva modalidad de comunicación; cada vez es más frecuente que los pacientes consulten a los médicos mediante el uso de esta aplicación para teléfonos inteligentes. Sin embargo, debido a la importancia que entraña la relación médico-paciente, no es el medio ideal para dar la atención adecuada a los pacientes en relación con la consulta de algún padecimiento.

PALABRAS CLAVE: Relaciones médico-paciente; comunicación; lenguaje; consulta; teléfonos inteligentes.

Abstract

Currently, the WhatsApp® messaging application has become one of the main forms of virtual communication since it allows to establish interpersonal and group relationships, and has even generated a language based on emoticons that allows transmitting ideas and feelings. The medical consultation has not been left out of this new mode of communication as it is increasingly common for patients to consult doctors through the use of this application for smartphones. However, due to the importance of the doctor-patient relationship, it is not the ideal means to provide adequate care to patients in relation to the consultation of a condition.

KEYWORDS: Doctor-patient relationship; Communications; Language; Consultation; Smartphones.

Facultad de Medicina, UNAM.

Recibido: abril 2018

Aceptado: mayo 2018

Correspondencia

José Halabe Cherem
jhalabe@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Halabe-Cherem J, Hamui-Sutton L. La consulta médica por WhatsApp: un deterioro en la relación médico-paciente. Med Int Méx. 2018 julio-agosto;34(4):619-621.
DOI: <https://10.24245/mim.v34i4.2137>

Uno de los medios de comunicación más populares en los últimos años para intercambiar mensajes es el WhatsApp, que permite establecer relaciones interpersonales y grupales e intercambiar no sólo textos, sino imágenes y audios. Incluso se ha generado un lenguaje con palabras nuevas y el uso de emoticones para transmitir ideas y sentimientos. En los mensajes es posible percibir contextos intersubjetivos y aspectos emocionales de quien lo emite y el médico puede responder para mitigar el dolor o la angustia; sin embargo, el WhatsApp no es el medio ideal para generar preguntas específicas e indagar más acerca del padecimiento.

La relación médico-paciente no ha quedado fuera de esta modalidad de comunicación y cada vez es más frecuente que los pacientes consulten al médico por medio de este dispositivo tecnológico. Los pacientes con pocas palabras expresan su dolencia y solicitan que el médico dé una solución rápida por ese mismo medio. Sin embargo, la anamnesis de los signos o síntomas conlleva a un diagnóstico diferencial muy amplio y puede condicionar errores en la prescripción. Mucho se ha hablado del escaso tiempo del encuentro entre el médico y el paciente en una consulta presencial, situación que consideramos acertada, porque el arte del diagnóstico puede requerir diez minutos, dos horas o varios días según la complejidad del caso. También se ha escrito acerca de las consultas telefónicas, en donde a pesar de que no existe la posibilidad de la exploración física y el contacto sensorial, el intercambio dialógico es más fluido y profundo. En las consultas por WhatsApp, el tiempo del diálogo se reduce aún más, pues sólo toma unos segundos leer y responder los mensajes, pero se excluyen muchas de las preguntas del interrogatorio médico que ayudan a integrar un diagnóstico y el razonamiento clínico se fragmenta, por lo que la respuesta puede no ser acertada ni asertiva. Aunque el paciente asuma que dar a conocer sus síntomas sea

suficiente para que lo receten, esto coloca al médico en una situación desventajosa para realizar su trabajo.

Las razones por las que el paciente utiliza WhatsApp pueden ser diversas, entre ellas están tratar de no molestar al médico o que responda cuando esté desocupado. No obstante, es común que los pacientes esperen una respuesta inmediata, incluso reenvían un signo de interrogación cuando el médico no contesta y ellos saben que ya leyó su mensaje. Otra razón del paciente es resolver de manera rápida su problema de salud. Como el WhatsApp ha resuelto situaciones de comunicación en otros ámbitos de la vida cotidiana, los pacientes asumen que también se puede solucionar igual su problemática de salud. Hay ocasiones en que el WhatsApp puede ser útil, por ejemplo, cuando el paciente llega a su casa después de una consulta y le surge alguna duda sobre cómo tomar el medicamento, o si se encuentra en la farmacia y no existe el nombre comercial prescrito y le indican algún otro fármaco, también puede ser útil para darle seguimiento a ciertos síntomas, es decir, se trata de preguntas complementarias a una consulta presencial.

He aquí algunos ejemplos de las consultas por WhatsApp ¿usted qué contestaría?

Caso 1. “Doctor, tengo dolor de abdomen y fiebre ¿qué me tomo?”

Caso 2. “Me salieron unas ronchas en el pecho, le mando la foto ¿qué hago?”

Caso 3. [mensaje de voz] “Una pregunta para usted, me genera un poco de ansiedad y dolor ver a mi padre sufrir. Creo que ya es tiempo de que muera, es parte de la vida. Estoy tratando de que le desactiven el desfibrilador porque está en agonía y no lo deja descansar. No ha comido en un par de días y está tomando líquido a gotitas ¿qué debo hacer?”



Caso 4. “Doctor, estoy en Europa y tengo pus en la garganta, ya intenté comprar un antibiótico y no me lo venden ¿cómo lo resuelvo?”

Como se puede apreciar, las respuestas a cada uno de los cuestionamientos anteriores podrían ser múltiples y muy diferentes. Las reacciones de los médicos pueden ser diversas: hay doctores que se niegan a utilizar esta forma de comunicación y se lo hacen saber a sus pacientes, por ejemplo colocando una leyenda “no doy consultas por WhatsApp”. Hay otros médicos que son selectivos en sus respuestas y según el mensaje responden o le solicitan al paciente que le llame por teléfono o que lo visite en el consultorio. Hay otros médicos que han adoptado esta tecnología para facilitar la comunicación con sus pacientes y no restringen esta forma de comunicación.

El WhatsApp es una herramienta valiosa para la comunicación interpersonal, pero en el caso de la medicina puede ser peligrosa pues limita la comunicación. El objetivo del médico es la recuperación del paciente y la satisfacción de que es capaz de ayudar a quien padece, esto lo puede

lograr de manera presencial, telefónicamente o por WhatsApp, la primera es la ideal, la segunda permite el diálogo y la tercera lo limita.

La profesión médica implica una gran responsabilidad porque un error puede incidir en la morbilidad y mortalidad del paciente. Con la comunicación por WhatsApp la probabilidad de cometer fallas en el diagnóstico y tratamiento es mucho mayor, pues la comunicación se limita a unas cuantas palabras, como se puede apreciar en los casos anteriores. Habrá que valorar las repercusiones legales de un escrito, un audio o una imagen en WhatsApp, pues no quedan plasmados en el expediente clínico del paciente. Los autores sostenemos que en la relación médico-paciente es deseable que la comunicación sea presencial y no limitada en el tiempo, pues el acto médico es un arte complejo que se despliega en distintos niveles de comunicación: el biomédico, el emocional y el sociocultural, mientras más alejado en las coordenadas espacio-temporales sea el intercambio de mensajes, la calidad de la relación se ve mermada.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

NUEVO

Garbican®

Pregabalina

INHIBE LOS NEUROTRANSMISORES RELACIONADOS CON DOLOR¹

EFICACIA COMPROBADA EN EL MANEJO DE NEUROPATÍAS.^{3,5,6}

SÍNTOMAS²

DOLOR
ARDOR
HORMIGUEO
QUEMAZÓN

DOSES

2 A 3

VECES

AL DÍA⁸

BENEFICIOS:

EFICACIA

Primera línea de tratamiento en neuropatías según la FESN³.

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

POTENCIA

Mayor potencia que gabapentina en la reducción del dolor.⁴

Baja incidencia de eventos adversos.⁵

SEGURIDAD EN EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO¹

Buena tolerabilidad.⁶

Bajo riesgo de interacciones medicamentosas.⁷



EL MEJOR ACTO PARA SU PACIENTE



LIDMONT **Años Infinitamente**

Referencias:
 1. Camero CM. Pregabalina. Actividad analgésica y antiepiléptica. OFFARM 2005;24(11):123-125
 2. Conesa-Ramos G. Dolor neuropático, clasificación y estrategias de manejo para médicos generales. Rev Méd Clin Conser 2014;25(2):189-199
 3. Atal N, Crucco G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010; 17: 1113-1123
 4. Wang CB, Liu D, Fumbeck WE, et al. The cost-effectiveness of pregabalin versus gabapentin for peripheral neuropathic pain (pNP) and postherpetic neuropathic pain (PHN) in China. Pain Ther 2016;5:81-91
 5. González J. Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático periférico. Rev Soc Esp Dolor 2009;12:169-180
 6. Horga de la Parte J, Horga A, Horga G, et al. Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático. Actualidad en Farmacología y Terapéutica 2007;5:167-173
 7. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. Epilepsia 2004;45(suppl 8):13-18
 8. Información Para Prescribir Garbican®
 Reg. N.ºm. 07842015 SSA/FV. No. de Ingreso: 1733020200751.



El Consejo Mexicano de Medicina Interna, AC. Gestión 2015-2018. Rendición de cuentas y transparencia. Informe y análisis

The Mexican Council of Internal Medicine, AC. 2015-2018. Management accountability and transparency. Report and analysis.

Roberto López-Espinosa,¹ Alpha Escamilla-Ruiz,² Carlos Lijtszain-Sklar³

Resumen

En febrero de 2015 inició una nueva gestión en el Consejo Mexicano de Medicina Interna (CMMI), con la firme convicción de facilitar la continuidad, consolidar y perfeccionar los logros alcanzados por las consejos directivos previos, bajo la política de ser un Consejo incluyente e integrador, flexible y con criterio, con presencia en los estados del país con la finalidad de promocionarlo e informar de las funciones del Consejo y diferencias con el Colegio de Medicina Interna de México (CMIM), pero sobre todo cumplir con nuestra misión y visión. Se comunica una relación de las acciones y mejoras realizadas en función de los cambios de la Ley General de Salud que genera obligaciones a los profesionales de la salud y, como consecuencia, al Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades Médicas, consolidando al CMMI como un Consejo renovado, fortalecido y enriquecido.

PALABRAS CLAVE: Medicina Interna; profesionales de la salud.

Abstract

In February 2015, began a new administration in the Mexican Board of Internal Medicine (CMMI) with the firm conviction of facilitating continuity, consolidating and improving the achievements of the previous board of directors, under the policy of being an inclusive Council, flexible and with discretion, with presence in the interior of the country in order to promote it and report on the functions of the Council and differences with the Internal Medicine College of Mexico (CMIM), but above all to fulfill our mission and vision. Below is a list of the actions and improvements made in accordance with the changes of the General Health Law that generates obligations to health professionals and as a consequence to the National Regulations Committee of Medical Specialty Councils, consolidating CMMI as a Board of Directors renovated, strengthened and enriched.

KEYWORDS: Internal Medicine; Health professionals.

¹ Presidente del CMMI 2015-2018.

² Tesorera del CMMI 2015-2018.

³ Vicepresidente del CMMI 2015-2018.

Recibido: abril 2018

Aceptado: mayo 2018

Correspondencia

Roberto López Espinosa
lopezespinosa@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

López-Espinosa R, Escamilla-Ruiz A, Lijtszain-Sklar C. El Consejo Mexicano de Medicina Interna, AC. Gestión 2015-2018. Rendición de cuentas y transparencia. Informe y análisis. Med Int Méx. 2018 julio-agosto;34(4):622-629.

DOI: <https://10.24245/mim.v34i4.2279>



ANTECEDENTES

Siempre es un honor y un gusto dirigirse a los internistas del país, en especial ahora, al haber concluido nuestra gestión.

Decidimos presentar este artículo sin el propósito de debatir acerca de la autoridad normativa que ahora rige a los Consejos de Especialidad, la discusión será motivo de otras publicaciones.¹⁻⁷

Con base en los cambios de la Ley General de Salud⁸⁻¹⁰ que genera obligaciones a los profesionales de la salud y, como consecuencia, al Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades Médicas (CONACEM),¹ el Consejo Directivo del Consejo Mexicano de Medicina Interna (CMMI), en esta ocasión y sin precedente ofrece mostrar a la comunidad médica de internistas del país como parte de la rendición de cuentas y transparencia, un informe amplio y detallado de las actividades realizadas y resultados obtenidos, acompañados del análisis pertinente para una clara comprensión de la administración 2015-2018.

En febrero de 2015 inició una nueva gestión en el CMMI, con la firme convicción de facilitar la continuidad, consolidar y perfeccionar los logros alcanzados por las consejos directivos previos, bajo la política de ser un consejo incluyente e integrador, flexible y con criterio, con presencia en los estados del país con la finalidad de promocionarlo e informar de las funciones del consejo y diferencias con el Colegio de Medicina Interna de México (CMIM), pero sobre todo cumplir con la misión y visión del consejo,² certificar al total de los internistas del país, a través de un examen o mediante evaluación curricular.

El arduo trabajo realizado durante este mandato rindió sus frutos esperados, los resultados fueron satisfactorios; sin embargo, todo es perfectible y siempre existen áreas de oportunidad por mejo-

rar, así como grandes retos de vanguardia para las gestiones venideras.

Acciones

Oficina

Con la finalidad de mantener la comodidad y funcionabilidad de las oficinas, se realizaron reparaciones, limpieza y adecuaciones de las mismas, se ordenó y organizó el archivo y se desecharon, en centros de reciclaje, documentos en papel de varios años, conservando los de seis años atrás, es decir, dos gestiones previas y se respetó el archivo digital ya instaurado en el servidor del consejo.

Como parte del orden y limpieza, se solicitó el apoyo de una empresa proambiental para el reciclaje de material electrónico obsoleto e inservible, aún presente en las oficinas.⁴

Por daños ocasionados durante el último sismo, se realizaron las reparaciones de las oficinas; sugeridas, supervisadas y avaladas por el Instituto para la seguridad de las construcciones de la Ciudad de México.⁴

Se logró conservar y mejorar la imagen del centro de trabajo del Consejo.

Tecnología

Para mejorar la eficiencia de las tareas propias del Consejo, se actualizaron las telecomunicaciones, servidor y equipo de cómputo con sus accesorios, con un sistema operativo comercial reciente, con procesadores de última generación con mayor capacidad de almacenaje con banda ancha empresarial, requeridos para migrar el archivo digital a nueva versión, así como para la migración e instalación de la facturación permanente y para actualizar el *software* del examen; además, se adquirió un nuevo y

moderno escáner multifuncional y accesorios, necesario para alimentar el archivo digital con ahorro de tiempo.

Se modernizó la página web del CMMI, con el propósito de contar con una versión más amigable que facilita la navegación de la misma y permite la consulta de información confiable y actualizada. Se continuó con el *hosting* y dominio propios del CMMI.

Para contar con presencia virtual de los consejeros titulares y escuchar sus opiniones en las reuniones de trabajo mensuales, se instaló la comunicación a través de Skype, lo que permitió que los consejeros foráneos contaran con la información completa y en tiempo real.

Servicios profesionales

Al advertir la ausencia de registro del nombre del Consejo Mexicano de Medicina Interna AC y con la finalidad de continuar con el uso exclusivo del mismo, para evitar sorpresas no gratas, se registró el nombre, marca y logo comercial del CMMI ante el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI).⁴

Se requirieron y contrataron servicios profesionales de asesoría: un contador público certificado para presentar los estados financieros duros y validados mediante una contabilidad anual certificada; los servicios de abogacía debido a demandas contra los 47 consejos, incluyendo a CONACEM, Secretaría de Salud y al Diario Oficial de la Federación, que aún se encuentran vigentes; servicios de ingeniería para asesoría en tecnologías de la información para la aplicación y uso de servidores propios del examen, y también los servicios notariales para protocolizar actas ordinarias y de asamblea, actualización de estatutos y elaborar poderes, entre otros.

Tesorería

Este Consejo directivo realizó ajustes financieros para continuar el fortalecimiento de las finanzas; cambiamos la inversión a una institución bancaria que proporcionara mayor utilidad con bajo riesgo, se hicieron reordenamientos en el gasto evitando contratar servicios extras con costos adicionales, como agencias de viajes; para esto el propio Consejo realizó las actividades y así logró ahorro; se ajustaron las cuotas para la certificación y recertificación sin dejar de privilegiar a los residentes para certificación con un descuento especial.

Con estas acciones de bajo costo y alto impacto se logró duplicar la inversión inicial que se recibió y al final de la gestión se entregó liquidez de activo circulante y finanzas sanas.⁴

El CMMI como organización

Ante la atribución del CONACEM sobre todos los Consejos de Especialidades Médicas, que le otorga el ser un organismo auxiliar de la Administración Pública Federal con personalidad jurídica^{1,6,8,10} y con la finalidad de homologar la organización de los 47 Consejos que asocia como Federación, demandó los documentos propios de la institución bajo sus lineamientos. Esta gestión, con cabal cumplimiento, fue partícipe de esta transición y toda la documental del CMMI como organización, por vez primera fue elaborada, presentada en asamblea, entregada, revisada y autorizada por el Comité Normativo, asimismo se encuentra publicada de manera digital en la página web del Consejo, en el apartado de regulación.

Entre los documentos mencionados resaltan el currículum de vida del Consejo, elaborado por primera vez; la modificación y actualización del Código de Ética, que fue matizado bajo la norma



del CONACEM, sin descuidar los preceptos del propio CMMI; el Manual de Procedimientos, inédito, que detalla las actividades, los procesos y funciones propios de cada uno de los Comités que se constituyen al interior del Consejo, acompañado del reglamento respectivo actualizado; los Estatutos³ que rigen al Consejo se modificaron con base en el modelo solicitado por el CONACEM, sin alterar su propia naturaleza se fundieron en un solo documento, se protocolizaron ante notario y se publicaron en físico, éstos ya incluyen el establecimiento de una comisión consultiva con derechos y obligaciones y el plan de rendición de cuentas y transparencia durante la asamblea anual, con presencia de la comisión consultiva y finalmente se escribió la Lex Artis Ad Hoc en Medicina Interna, documento sin precedente, que tiene como finalidad marcar las pautas del desenvolvimiento profesional bajo las reglas que se requieren de acuerdo con el estado del saber de la ciencia médica donde cada profesional deberá actuar dentro de la misma, para estar en consonancia con su especialidad.

Gracias a la ardua labor realizada y al cumplir con la presentación de toda la documentación mencionada y demás requisitos, este órgano colegiado logró obtener la renovación del Reconocimiento de Idoneidad 2018-2023, otorgado por el CONACEM y que acredita al Consejo para expedir certificados.^{9,11}

Difusión

Con el firme propósito de difundir y promocionar al CMMI, ahora ya con funciones y obligaciones supervisadas por una entidad con personalidad jurídica, pero sobre todo con la finalidad de hacer del conocimiento a todos los internistas del país, sobre la obligatoriedad de la certificación, incluso exponer que el certificado es indispensable para tramitar su cédula profesional y, por tanto, poder ejercer la Medicina Interna de manera legal, se realizaron diversas actividades en

los eventos académicos estatales y nacionales. Se colocaron *báneres* informativos en el *stand* del Consejo, se elaboraron dípticos promocionales propios del Consejo y alusivos a su misión y sobre las bondades que proporciona estar certificado, éstos se entregaron dentro de su portafolio durante el registro de las diferentes actividades, se obsequiaron plumas y tazas, pero, sobre todo, hubo presencia del Presidente del Consejo en las reuniones de filiales del Colegio de Medicina Interna durante el curso internacional y el congreso nacional de la especialidad, así como en las sesiones mensuales estatales, reuniones regionales y en las actividades académicas realizadas en los estados del país. El Consejo tuvo acercamiento personal con los internistas del país mediante conferencias con fines de divulgación, para aclarar dudas de funciones del propio Consejo y, sobre todo, escuchar de propia voz de los internistas sus inquietudes y propuestas. También se realizó un esfuerzo para acudir a diferentes ciudades del país a realizar la evaluación curricular para obtener la vigencia de certificación;⁵ se realizaron visitas de supervisión académica y visita a las sedes del examen; se acudió también a las ceremonias de cambio de mesa directiva de las filiales del Colegio y, sobre todo, a las ceremonias de entrega de certificados de las ciudades que lo solicitaron, tanto sedes de aplicación de examen como en las que se realizó la evaluación curricular y en todas las visitas se encontró el espacio ideal para que el Consejo fuera escuchado; con esto se logró acudir a más de 17 ciudades del país, lo que definió a un Consejo incluyente e integrador.

El obsequio más emblemático de la gestión, con fines de publicitar al Consejo, fue el libro *Antología* que se escribió en 2016 para conmemorar el XL aniversario del CMMI, en el que participaron ex presidentes, consejeros, comités y personal administrativo; en él se plasmó la larga trayectoria de la institución y resalta la esencia del Consejo, se presentó en el congreso

nacional de la especialidad, en la ciudad de Querétaro en el mismo año, se obsequió a los internistas del país y está publicado en la página web del Consejo.²

Todo esto ayudó al impacto positivo del Consejo, con resultados sobresalientes: como respuesta a la convocatoria para elección de consejeros titulares, hubo registro histórico, se recibieron 25 solicitudes de nueve ciudades para participar en la elección e integrarse al trabajo del Consejo. Del total de los candidatos se eligieron 14, todos ellos destacan por su trayectoria y preparación, todos con estudios de posgrado (maestrías y doctorados en ciencias, educación, investigación y administración; otros más específicos como diplomados y cursos en evaluación), lo que contribuyó al beneficio del Consejo al profesionalizar a los Comités;⁷ asimismo, las solicitudes para evaluación curricular aumentaron durante este periodo en casi 40%, con más de 90% de cumplimiento con el puntaje para la obtención de recertificación.

Llevar el Consejo a los estados del país le brindó ser conocido y reconocido por más internistas del país y fue un incentivo para buscar la certificación y recertificación por los mismos.

Vigencia de certificación por evaluación curricular

En gran proporción, la esencia del Consejo es la evaluación, y para el caso de la recertificación, se contaba con un formato de evaluación curricular muy bien pensado y elaborado. Fue de gran utilidad, pero se ha aplicado desde hace más de 20 años, por ello se decidió adecuarlo y actualizarlo, con insistencia en las actividades asistenciales, incluida la práctica privada y actividades de investigación, privilegiar las actividades de educación médica continua y solicitar como requisito obligado la asistencia a cursos o congresos propios de la especialidad; resultó un instrumento integral y, por tanto, más

incluyente. Fue validado, aprobado y se presentó en el Congreso en noviembre de 2015; además, se difundió en diferentes foros de los estados. Ante la transición del formato, se continuó evaluando con ambos instrumentos para evitar afectar a los internistas que no cumplían aún con el requisito, en tanto se generaba el cambio definitivo.

El CONACEM, con el interés de homologar a todos los Consejos de Especialidades Médicas, trabajó durante varios años un formato único y homologado para todos los Consejos, con un puntaje específico para cada una de las actividades, bajo un modelo cuestionable para la Medicina Interna, por lo que el CMMI realizó varias propuestas y ajustes al mismo. Fue justamente al final de esta gestión que el CONACEM lo solicitó formalmente.

Como respuesta, este órgano colegiado, con arduo pero esmerado trabajo, adecuó y pulió el formato de vigencia de certificación homologado con CONACEM, respetando las características propias de la Medicina Interna y los requisitos curriculares establecidos por el Consejo; se privilegiaron los contenidos de la especialidad, la actividad asistencial y, sobre todo, las actividades de actualización en educación médica, sobre la investigación y docencia, sin omitir las actividades existentes en el formato original del CMMI. Asimismo, la puntuación por actividad fue proporcional a la que el formato original otorgaba y no existe posibilidad de ocasionar durante la evaluación curricular con ese formato, diferencias negativas en el puntaje.

El formato de vigencia de certificación homologado con CONACEM (2017) se publicó en la página web del Consejo, se entregó formalmente al Comité Normativo para sus consideraciones y consentimiento (aún se encuentra en revisión), posterior a su aprobación, deberá hacerse la difusión del mismo.



Evaluación por examen

Para el caso de certificación y recertificación por examen, bajo el concepto de ser un muestreo de conocimientos aplicados, de razonamiento clínico y de toma de decisiones basadas en la evidencia, se procuró el perfeccionamiento del mismo mediante un trabajo colegiado, a través de casos clínicos seriados desarrollados en escenarios reales, privilegiando el razonamiento clínico y la toma de decisiones sobre la memoria y conocimientos médicos aislados y sometidos a un riguroso proceso de discusión para validación y calibración por un grupo de expertos consejeros que conforman el comité, dando como resultado un examen adecuado, claro y de alta calidad. Tecnológicamente es un examen digital multimedia con un sistema centralizado de transmisión de datos que cuenta con los más altos estándares de seguridad, con un control único de apertura y cierre de examen, alojado en servidores dedicados contratados, de alta capacidad con disco duro en estado sólido para la aplicación exitosa del examen. Además, se realizó una nueva aplicación del examen, mejorada y actualizada, que le da mejor visibilidad y fácil lectura, aumenta la seguridad y es más amigable, por lo que disminuye el tiempo para realizarlo, brinda rapidez en la apertura de imágenes de alta definición en un canal privado (externo, descentralizado), sellado, bloqueado y encriptado, además, con versión de examen individualizado por sustentante.⁴

Se estableció como requisito de inscripción al examen la firma de una carta compromiso con la obligatoriedad de que cada médico certificado deberá tramitar y obtener su cédula profesional.

Se inició el programa de facilitación para certificación dirigido a médicos de más de quince años de egresados y que por alguna razón no se han certificado.

El examen fue aplicado en tiempo real en seis sedes, Monterrey, Nuevo León; Guadalajara, Jalisco; León, Guanajuato; Puebla, Puebla; Mérida, Yucatán y Ciudad de México, de acuerdo con el histórico de sustentantes y que aseguraron la calidad de sus instalaciones para ello.⁷

También en este caso hubo un registro histórico de sustentantes que aumentó en más de 20% durante la gestión, sobre todo a expensas de certificación, en los internistas que no presentaron examen inmediatamente al término de su especialidad y, por tanto, no se habían certificado nunca.

El resultado del examen se somete a un análisis metodológico que incluye estadística, índice de discriminación, grado de dificultad y eficiencia. El punto de corte se establece conforme a la norma y se elabora un informe detallado y personalizado por sustentante de acuerdo con los contenidos explorados.

Los médicos internistas deben estar preparados y actualizados para los cambios en el ejercicio de la medicina clínica;⁷ por ello, son las competencias profesionales las que los médicos adquieren durante los cuatro años de formación como especialistas y, al término de la especialidad, el CMMI, a través del examen, evalúa justamente estas competencias profesionales, esperando resultados de éxito en el 100% de los sustentantes para certificarse y así adquirir su cédula profesional y ejercer legalmente la medicina. Sin embargo, esto no sucede así y es lamentable que no logren la certificación, de manera consistente, hasta en promedio 13% de los sustentantes, lo que justifica la constante supervisión académica a las diferentes sedes hospitalarias.

Es así que este órgano colegiado, de manera inédita, proporcionó la información correspondiente de los resultados del examen de certificación, a los funcionarios responsables

de las instituciones de salud en formar especialistas, 11 instituciones de salud con más de 100 sedes hospitalarias en 26 ciudades del país; asimismo, también se enviaron a los funcionarios de las instituciones educativas más de 30 universidades del país. Los resultados fueron ordenados por calificación y el *ranking* por institución y calificación en el que se encuentran en el total de instituciones del país con responsabilidad en formar recursos humanos en medicina interna, con el propósito de analizarlos y en caso necesario se tomen acciones al respecto.

El Consejo Mexicano de Medicina Interna fue elegido como vocal en la junta de gobierno del CONACEM y tiene la encomienda de representarlo en el Comité de Pregrado y Educación Continua (CPEC) que depende de la Comisión Interinstitucional para la Formación de Recursos Humanos en Salud (CIFRHS) de la Secretaría de Salud.

CONCLUSIONES

Se realizaron acciones nuevas y se obtuvieron diferentes y mejores resultados. Se entregó un Consejo renovado, fortalecido y enriquecido. Registro ante el IMPI de nombre, marca y logo exclusivos y propios del CMMI. Oficina limpia y ordenada con equipo tecnológico actualizado para un trabajo eficiente. Página web moderna, actualizada y alimentada con información veraz. Tesorería transparente con finanzas sanas, se entregó el doble del capital inicial y se consolidó como una institución solvente. El CMMI se constituyó como una organización con documental propia e inédita. Se logró obtener el Reconocimiento de Idoneidad renovado 2018-2023 que faculta al Consejo para expedir certificados. Se otorgó como legado el libro *Antología*, conmemorativo del XL aniversario del Consejo, que plasma la larga trayectoria de la institución y resalta la esencia del mismo. Se

entregó el formato de vigencia de certificación homologado con CONACEM adecuado y pulido para la especialidad.

En fin, se entregó un consejo de impacto, conocido y reconocido por la mayoría de los internistas del país incluyente e integrador, constituido por internistas que destacan por su formación académica y experiencia institucional, con presencia en la junta de gobierno del Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades Médicas.

Siempre falta mucho por hacer y todo es perfectible. El principal y gran desafío pendiente para la siguiente gestión es fortalecer tecnológicamente la aplicación del examen. La presencia de consejeros titulares foráneos mediante videoconferencia. Constituir nuevo comité para aval de cursos y conformar el reglamento del mismo, con base en los estatutos vigentes. Conformar nuevo comité académico para la supervisión de sedes de la especialidad, o asignación de la función a los ya existentes. Generar publicaciones a partir de la propia información del Consejo, incluso artículos de opinión y debate, entre otros.

No queremos finalizar sin antes dar un sincero agradecimiento y gran reconocimiento por su esmerada labor a los integrantes de comités, consejeros eméritos y, sobre todo, a los consejeros titulares que trabajaron en esta gestión (2015-2018) porque sin su dedicado y gran esfuerzo, este logro no sería una realidad. A la comisión consultiva se le aprecia y valora siempre su asesoría.

REFERENCIAS

1. Estatutos del Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades Médicas, A.C. y principales disposiciones jurídicas, febrero 2017.
2. López-Espinosa R. Consejo Mexicano de Medicina Interna, *Antología XL aniversario*. 2016. México.



3. Estatutos del Consejo Mexicano de Medicina Interna, A C. junio 2017.
4. Libro de Actas núm. 4 febrero 2015-febrero 2018. CMMI Cd. de México.
5. López-Espinosa R, Aldrete-Velasco J. Porque queremos que regreses a casa. *Med Int Mex* 2016;32(2):159-160.
6. López-Espinosa R. Consejo Mexicano de Medicina Interna. *Med Int Mex* 2015;31:355-356.
7. Castañón G JA. Reflexiones sobre el futuro del Consejo Mexicano de Medicina Interna A.C. *Med Int Mex* 2009;25(6):530-532.
8. Diario Oficial de la Federación, 12 de enero 2006. Reforma al artículo 81 de la Ley General de Salud.
9. Diario Oficial de la Federación, 01 de septiembre 2011. Decreto. Se reforman y adicionan diversas disposiciones de la Ley General de Salud.
10. Diario Oficial de la Federación, 01 de marzo 2015. Acuerdo. Lineamientos a los que el CONACEM y los Consejos de Especialidades Médicas se sujetarán.
11. Espinoza, RSVM. Academia Nacional de Medicina de México y la Certificación de los Especialistas por los Consejos de Especialidades Médicas. 2004. México.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Cuando es apremiante suprimir el dolor...

Ketorolaco
SUPRADOL[®]

Suprime el dolor



Reg. Núm. 026M92, 096M2000, 036M92, 260M99 SSA IV. No de Aviso: 173300202C2982

 LIOMONT



Infinitamente



EMPRESA
SOCIALMENTE
RESPONSABLE



Glomerulonefritis rápidamente progresiva asociada con vasculitis por ANCA

Rapidly progressive glomerulonephritis associated with ANCA-vasculitis.

Gonzalo Montalvo,¹ Santiago Guzmán,¹ Wallace Muñoz,¹ Edgar Varela,¹ Arali Melgarejo,¹ José Antonio Niño-Cruz²

Resumen

El glomérulo renal, estructura altamente vascularizada, se ve afectado por un grupo de vasculitis de pequeño vaso asociadas con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), descritas por su relativa escasez de depósitos inmunes como pauciinmunes. Estas vasculitis se clasifican según el consenso internacional de Chapel-Hill en poliangeítis microscópica, granulomatosis con poliangeítis, granulomatosis eosinofílica y la llamada vasculitis limitada al riñón. Desde el punto de vista anatomopatológico, la glomerulonefritis rápidamente progresiva puede dividirse en pauciinmune, antimembrana basal glomerular (GBM GN) y mediada por inmunocomplejos. El tratamiento, en general, es con inmunosupresor y terapia renal de soporte desde medidas conservadoras hasta tratamiento de sustitución renal. Se comunica un caso de glomerulonefritis rápidamente progresiva asociada con ANCA por confirmación anatomopatológica.

PALABRAS CLAVE: Glomerulonefritis rápidamente progresiva; glomerulonefritis; anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo.

Abstract

The renal glomerulus highly vascularized structure is affected by a small vessel vasculitis group associated with neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) described by its relative scarcity of pauci-immune deposits as immune. This vasculitis is classified according to international consensus in Chapel-Hill microscopic polyangiitis, granulomatosis with polyangiitis, eosinophilic granulomatosis and the called vasculitis limited to the kidney. From the anatomopathological point of view, the rapidly progressive glomerulonephritis can be divided into pauci-immune, anti glomerular basement membrane and mediated by immune complexes. The treatment is generally based on immunosuppressive therapy and renal therapy support from conservative measures to renal replacement therapy. This paper reports a case of rapidly progressive glomerulonephritis associated with ANCA pathological confirmation.

KEYWORDS: Rapidly progressive glomerulonephritis; Glomerulonephritis; Neutrophil cytoplasmic antibodies.

¹ Medicina Interna, Hospital Fundación Médica Sur, Ciudad de México.

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

Recibido: febrero 2017

Aceptado: septiembre 2017

Correspondencia

Gonzalo Montalvo
gamdo_coco@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Montalvo G, Guzmán S, Muñoz W, Varela E y col. Glomerulonefritis rápidamente progresiva asociada con vasculitis por ANCA. Med Int Méx. 2018 julio-agosto;34(4):630-637.

DOI: <https://10.24245/mim.v34i4.1241>



ANTECEDENTES

El glomérulo renal, estructura altamente vascularizada, se ve afectado por vasculitis de pequeño vaso asociada con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), descrita por su relativa escasez de depósitos inmunes como pauciinmune. Estas vasculitis se clasifican según del consenso internacional de Chapel-Hill en poliangeítis microscópica, granulomatosis con poliangeítis, granulomatosis eosinofílica y la llamada vasculitis limitada a riñón.¹

Los dos principales autoanticuerpos implicados en la patogénesis de la glomerulonefritis paucinmune son los dirigidos a antígenos citoplasmáticos de neutrófilos y monocitos: proteinasa-3 (PR3) y mieloperoxidasa, descritos por su participación como citoplasmático, C-ANCA, y perinucleares, P-ANCA.

La vasculitis asociada con ANCA genera afectación multisistémica y en un gran porcentaje de los pacientes lesión renal grave de rápida evolución, proteinuria y hematuria glomerular, síndrome nefrológico llamado glomerulonefritis rápidamente progresiva. La biopsia renal es el patrón de referencia diagnóstico, además de proporcionar valor pronóstico. Desde el punto de vista anatomopatológico la glomerulonefritis rápidamente progresiva puede dividirse en pauciinmune, antimembrana basal glomerular (GBM GN) y mediada por inmunocomplejos. El tratamiento en general es con inmunosupresor y terapia renal de soporte desde medidas conservadoras hasta tratamiento de sustitución renal. Se comunica un caso de glomerulonefritis rápidamente progresiva asociada con ANCA por confirmación anatomopatológica.²

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 70 años de edad. Antecedentes de importancia: nefrectomía derecha

(1972) secundaria a quiste renal simple (reporte histopatológico benigno), arritmia no especificada (2014) en tratamiento con propafenona y rivaroxaban e hiperplasia prostática benigna (2014), por lo que le realizaron resección transuretral de próstata, sin tratamiento. Inició su padecimiento hacía dos meses con odinofagia, rinorrea hialina, congestión nasal y cefalea frontal; se estableció el diagnóstico de rinosinusitis. Se agregó edema bilateral de ambos miembros inferiores. Se reportó hiperazoemia con criterios de diálisis. Recibió 11 sesiones de hemodiálisis, sin abordaje alguno. Acudió a valoración hospitalaria. Se hicieron estudios de laboratorio generales en los que se observó elevación de azoados (Cr 3.76, BUN 38), examen general de orina con proteinuria, albuminuria, leucocituria y hematuria, con radio albúmina/creatinina 1653 mg/g. Se inició abordaje de glomerulonefritis de origen a determinar; se realizaron estudios complementarios en los que destacó complemento C3 normal, con C4 bajo ANAs positivo, anticuerpos mieloperoxidasa positivos, ante la sospecha de vasculitis sistémica asociada con ANCA se realizó biopsia renal, con resultado de glomerulonefritis pauciinmune, con lo que se estableció el diagnóstico de vasculitis asociada con ANCA. Se inició tratamiento con metilprednisolona durante tres días (1 g intravenoso) y rituximab. Los **Cuadros 1 y 2** muestran los estudios de laboratorio completos.

Cuadro 1. Resultados de las pruebas de laboratorio

HB	9.7 g/dL
ALB	2.7 g/dL
Cr	3.76 mg/dL
BUN	38 mg/dL
PCR	179.2
ANAs	1: 80
C4	15.5 mg/dL
C3	92 mg/dL
MPO	239.8 AI
PR3	(-)

Cuadro 2. Resultados del examen general de orina

Apariencia	Turbia
Cilindros	(-)
Hemoglobina	1+
Leucocitos	835 Xc
Eritrocitos	77 Xc
Proteinuria	201 mg/dL
Creatinuria	44.4 mg/dL
Albuminuria	73.4 mg
Radio alb/Cr	1,653 mg
Radio prot/Cr	4.5 g

En la recolección de orina de 24 horas se observó proteinuria en rango subnefrótico: proteínas totales orina de 24 horas: 1611 mg/24 horas, electroforesis de proteína de 24 horas, en el que no se observaron picos monoclonales, con resultado de proteínas totales de: 1469 mg/24 horas, albúmina: 51.5%, alfa 1: 7.8%, alfa 2: 10.9%, beta: 16.3%, gamma: 13.5%.

El paciente alcanzó cifra máxima de creatinina de 6.18 mg/dL y durante el segundo día de administración de esteroide intravenoso la cifra de creatinina alcanzó valores de 3.1 mg/dL, sin más requerimientos dialíticos.

DISCUSIÓN

Epidemiología

Las vasculitis asociadas con ANCA afectan a cualquier edad, sobre todo en la edad adulta y ambos sexos de manera similar. La más frecuente en nuestro país es la poliangeítis microscópica con incidencia anual de 8 casos por millón de habitantes, seguida de la granulomatosis con poliangeítis con 3 casos por millón de habitantes y el síndrome de Churg-Strauss con 1.3 casos por millón.³

La incidencia es mayor en el sexo masculino con incidencia anual global de 10-20 millones

con pico entre 65 y 74 años de edad en todo el mundo. La prevalencia es de alrededor de 32 casos por millón solamente en Estados Unidos en comparación con Europa donde la prevalencia corresponde a 65 casos por millón. La incidencia es mayor en caucásicos que en los afroamericanos con riesgo dos veces mayor de vasculitis asociada con ANCA en los pacientes con ascendencia europea.⁴

El 80% de los casos de glomerulonefritis rápidamente progresiva de tipo pauciinmune se relaciona con granulomatosis con poliangeítis ANCA-positivo, 90% se relacionan con poliangeítis microscópica ANCA-positiva y sólo 50% se relacionan con granulomatosis eosinófilica.^{5,6}

Fisiopatogenia

La glomerulonefritis rápidamente progresiva es un síndrome caracterizado por pérdida rápida de la función renal, en semanas o meses, incluye eritrocituria dismórfica y proteinuria glomerular, síndrome catalogado como síndrome nefrítico. Se asocia con existencia de semillas en 50% o más de los glomérulos, de manera que el término glomerulonefritis rápidamente progresiva es equivalente al término glomerulonefritis semilunar. Investigaciones recientes identificaron otros anticuerpos asociados con la glomerulonefritis rápidamente progresiva, por lo que se entiende como un espectro complejo de la enfermedad, con considerable solapamiento en términos de genotipo clínico y desenlaces de la enfermedad. Además, muchos factores genéticos y ambientales se han implicado recientemente en la patogénesis de esta enfermedad.

Esta enfermedad es mediada por mecanismos inmunológicos, a pesar de la escasez de depósitos inmunes, con múltiples modelos animales de enfermedad renal asociada con ANCA, entre los que destacan el de Xiao y su grupo, en el que se inyectaron esplenocitos de un ratón inmunizado contra mieloperoxidasa (MPO) a ratones deple-



tados de células B y T y a ratones tipo salvaje, resultando en la aparición de glomerulonefritis paucimune necrotizante semilunar y capilaritis pulmonar hemorrágica. En términos histopatológicos es idéntico al genotipo de la vasculitis humana asociada con MPO-ANCA.⁷ Los ANCA son autoanticuerpos dirigidos contra proteínas específicas en el citoplasma de los neutrófilos y monocitos, la mieloperoxidasa (MPO) o la proteinasa 3 (PR3) son los principales antígenos en pacientes con vasculitis y glomerulonefritis. Después de la unión con los antígenos el resultado es la activación de los neutrófilos y monocitos; una vez que la célula ha sido expuesta a dosis bajas de factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1 e interleucina 18, que resulta en la expresión de superficie de PR3 y mieloperoxidasa, permitiendo la interacción con ANCA. La activación del neutrófilo está mediada por la unión de los receptores Fcγ y Fab 2.^{8,9} La activación de los neutrófilos mediada por ANCA resulta en la producción de especies reactivas de oxígeno y en la liberación de enzimas líticas como la elastasa, que son nocivas para las células endoteliales,¹⁰⁻¹² así como en la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos, compuestas de fibras de cromatina y autoantígenos, incluyendo mieloperoxidasa y PR3, que pueden dañar las células endoteliales y el glomérulo, activar el complemento y contribuir con la propagación de la respuesta inmunitaria por ANCA.^{13,14} El daño asociado con PR3-ANCA se vincula con inflamación granulomatosa, mayor daño extrarenal y mayor tasa de recaída, mientras que el daño asociado con MPO-ANCA es más frecuentemente limitado al riñón, con peor pronóstico renal. Se ha observado también la relación con factores ambientales en la patogénesis de la glomerulonefritis rápidamente progresiva, donde los factores microbianos juegan un papel importante en el inicio de la respuesta autoinmunitaria, por el mimetismo con antígenos del hospedero, lo que se ha observado, por ejemplo, en portadores crónicos de *Staphylococcus aureus* y en bacterias gramnegativas en el contexto de urosepsis.^{13,14}

Hay asociación con algunos HLA; HLA-DP1 y granulomatosis con poliangeítis, HLA-DQ y poliangeítis microscópica y HLA-DRB4 y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis.

Además de la producción de autoanticuerpos, las células B tienen la capacidad de presentar antígenos a las células T y pueden modular la respuesta de las células T en las vasculitis de pequeño vaso; se ha demostrado que hay reducción en el número de Bregs en la vasculitis asociada con ANCA.¹⁵

Cuadro clínico

En el curso clínico de esta enfermedad destacan dos fases importantes de acuerdo con el periodo de manifestación:

Fase temprana (pre-vasculitis): se caracteriza por síntomas de atopia, dermatitis en los primeros años del curso de la enfermedad, posteriormente alrededor de la edad de 30-35 años se puede agregar asma y rinitis alérgica de difícil control, el rasgo más característico de esta etapa es la infiltración eosinofílica en los tejidos.

Fase intermedia o fase vasculítica: se caracteriza por daño a pequeñas arterias, vénulas y capilares, además de granulomas vasculares y extravasculares, las manifestaciones clínicas de esta fase son inespecíficas; sin embargo, se encuentran en 78-90% de los pacientes (fiebre, pérdida de peso, astenia y adinamia). El resto de las manifestaciones clínicas dependen de la extensión y sitios de lesión vascular y extravascular, es decir, el órgano afectado.¹⁶

Pulmonar: entre 50 y 90% de los pacientes tienen manifestaciones pulmonares caracterizadas por asma de difícil control; en 50-60% de los pacientes hay infiltrados eosinofílicos en el pulmón y en reportes de casos incluso 8% de los pacientes tuvieron tromboembolismo pulmonar.¹⁷

Cardiovasculares: puede haber pericarditis en alrededor de 25 a 36% de los pacientes. Sin embargo, hasta en 67% de los pacientes pueden encontrarse cambios en el electrocardiograma (onda T), así como miocarditis o insuficiencia cardiaca en 32 a 50%.¹⁸

Neurológicas: la manifestación más frecuente que se reporta en 75% de los pacientes es la neuropatía periférica (mononeuritis múltiple) que puede llegar a ser incapacitante.

Renal: el espectro clínico de la enfermedad se resume en la aparición de glomerulonefritis rápidamente progresiva, que se caracteriza por disminución de la tasa de filtración glomerular de, incluso, 50% en un periodo de semanas hasta tres meses, además de hematuria microscópica o macroscópica y proteinuria en rango no nefrótico. Alrededor de 60% de los pacientes necesitan terapia de sustitución renal al momento del diagnóstico.¹⁹

Abordaje diagnóstico

Debido a que es una enfermedad multisistémica, la vasculitis en un órgano específico debe ser la sospecha clínica pivote en un paciente con lesión renal grave (por ejemplo, púrpura como afección cutánea o mononeuritis múltiple como afección al sistema nervioso central). El daño renal es de las manifestaciones de más trascendencia en cuanto a la evolución y pronóstico, en poliangeítis microscópica se manifiesta en 90%, 80% en granulomatosis con poliangeítis y 45% en granulomatosis eosinofílica.²⁰ La afección pulmonar, además de en otros órganos y sistemas en específico, se muestra en el **Cuadro 3**.

El paciente suele padecer síntomas constitutivos, como malestar general, artralgias o fatiga, la lesión renal aguda puede ser poco específica, aunque puede estar presente como volúmenes urinarios disminuidos, sobrecarga hídrica o alteraciones

sutiles en la orina, orina espumosa, hematuria. En cuanto a la evaluación de la lesión renal, la proteinuria mayor de 1 g/día, hematuria glomerular (eritrocitos dismórficos o cilindros eritrocitarios)²¹ y FE NA < 1% sin existencia evidente de depleción de volumen pueden orientar el diagnóstico a una causa glomerular. El siguiente paso, una vez establecida la presencia o sospecha de vasculitis y lesión renal aguda, será la medición de ANCA séricos, realizada a través de inmunofluorescencia indirecta o ELISA. Los títulos de c-ANCA más comúnmente se relacionan con granulomatosis con poliangeítis (75%) y en menor proporción con granulomatosis eosinofílica (5%), mientras que los títulos de p-ANCA se asocian más con vasculitis limitada al riñón (70%) y menos con granulomatosis con poliangeítis (20%). Reconocer la ausencia de éstos incluso en 10-20% de los pacientes es importante para no desviar el diagnóstico y la existencia de ambos, aunque es sumamente rara, suele aparecer en caso de infección o vasculitis asociada con fármacos. Hace poco se vinculó la aparición de anticuerpos asociados con lisosoma de proteína transmembrana 2 (LAMP-2) en glomerulonefritis asociada con ANCA como tercer anticuerpo relacionado con la patogénesis de esta enfermedad.

Otro dato importante a considerar es la manifestación del síndrome nefrítico; en esta enfermedad renal es rápidamente progresivo. La evaluación del complemento juega también un papel importante en el abordaje diagnóstico, generalmente éste está bajo en glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos.² Una vez realizada la biopsia, deberá realizarse la interpretación con un nefropatólogo experimentado porque, además del diagnóstico definitivo, aportará información acerca del pronóstico. Las características generales son necrosis capilar, proliferación extracapilar, infiltrados periglomerulares e intersticiales, arteritis necrotizante y la mencionada ausencia o escasez de inmunocomplejos. Se han descrito cuatro variedades anatomopatológicas

Cuadro 3. Frecuencia de la afección al riñón y a otros órganos

Órgano afectado	Poliangeítis microscópica (%)	Granulomatosis con poliangeítis (%)	Granulomatosis eosinofílica (%)
Pulmón	50	90	70
Sistema gastrointestinal	50	50	50
Piel	Variable	Variable	Variable
Sistema nervioso central	30	50	70
Vías respiratorias altas	35	90	50

asociadas de glomerulonefritis por ANCA: focal, crescéntica, mixta y esclerótica.²²

Tratamiento

El tratamiento de la vasculitis asociada con ANCA puede dividirse en tres fases: inmunosupresión, mantenimiento y recaída.³

El tratamiento de la granulomatosis con poliangeítis y la poliangeítis microscópica debe prescribirse en función de la extensión y gravedad de la enfermedad. Existen cinco categorías definidas por el Grupo de Estudio Europeo de Vasculitis (EUVAS): 1. Enfermedad localizada. 2. Enfermedad sistémica temprana (excepto renal). 3. Enfermedad generalizada (amenaza orgánica) Cr. < 5.7 mg/dL. 4. Enfermedad con afectación renal grave (creatinina > 5.7 mg/dL). 5. Enfermedad resistente.

Las categorías 3 y 4 relacionadas con daño renal y, por ende, con glomerulonefritis asociadas con ANCA se tratan de manera distinta. En la categoría 3 (enfermedad generalizada) se prefiere la prednisona a dosis de 1 mg/kg/día junto con ciclofosfamida en pulsos endovenosos (15 mg/kg) cada dos y tres semanas y posteriormente mensuales hasta conseguir la remisión (mínimo de seis pulsos), continuar con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día durante cuatro semanas y disminuir progresivamente. En la categoría 4 (afectación renal grave) se incluyen bolos de metilprednisolona en pulsos de 1 g diario

(250 mg/6 h) durante tres días y continuar con la dosis habitual de prednisona de 1 mg/kg/día, ciclofosfamida en pulsos endovenosos igual que en la categoría 3 y recambios plasmáticos (mínimo siete recambios plasmáticos) además de la administración de inmunoglobulinas endovenosas a dosis de 200 mg/kg, cada dos recambios plasmáticos. En caso de deterioro renal progresivo, a pesar del tratamiento sistémico administrado, se procederá a iniciar sesiones de hemodiálisis.

Las asociaciones EULAR-EDTA formularon nuevas recomendaciones para el tratamiento de las vasculitis asociadas con ANCA en 2016, algunas en relación con daño renal, entre las que destacan:

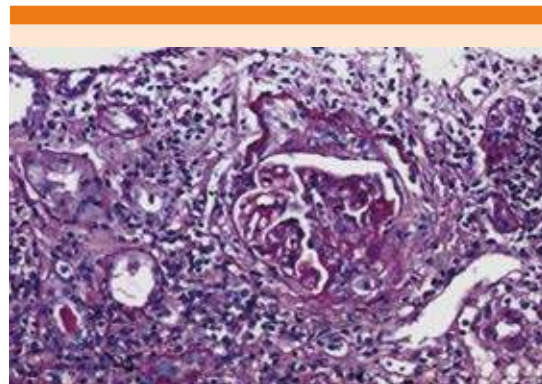


Figura 1. Descripción microscópica: túbulos con edema del epitelio, cilindros hialinos y hemáticos, atrofia y fibrosis intersticial.

1. Para la inducción de la remisión de vasculitis asociada con ANCA (AVV) de nueva aparición que ponga en peligro órganos vitales o amenace la vida se recomienda el tratamiento con la combinación de glucocorticoides y ciclofosfamida o rituximab.²³
2. Para la inducción de la remisión de vasculitis asociada con ANCA que no amenace la vida o la función de los órganos vitales se recomienda el tratamiento con la combinación de glucocorticoides y metotrexato o micofenolato de mofetilo.²³
3. El intercambio de plasma debe considerarse en los pacientes con vasculitis asociada con ANCA y concentración de creatinina sérica ≥ 500 mmol/L (5.7 mg/dL), debido a glomerulonefritis rápidamente progresiva en el contexto de una enfermedad nueva o recidivante.²³

El recambio plasmático puede ser benéfico en tres condiciones:³ 1) hemorragia pulmonar, 2) insuficiencia renal dependiente de diálisis; 3) enfermedad anticuerpos antiglomerulo de membrana basal concurrente.

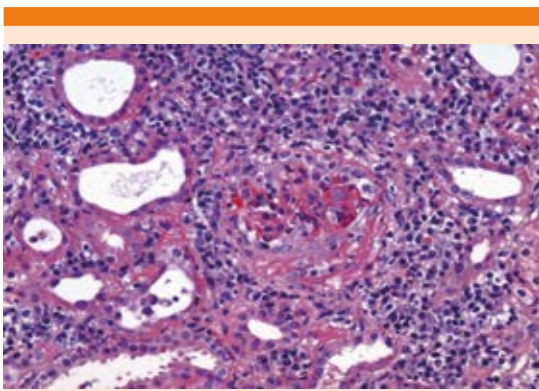


Figura 2. Descripción microscópica: proliferación extracapilar con formación de medias lunas fibrocelulares, infiltrado linfoplasmocitario, neutrófilos y eosinófilos.

Con estas nuevas recomendaciones se destaca la administración de rituximab como tratamiento innovador y en algunos lugares como de primera elección debido a sus excelentes resultados en comparación con los tratamientos pasados.

Pronóstico

La vasculitis asociada con ANCA se relaciona con mortalidad y morbilidad altas. La enfermedad renal en etapa terminal se manifiesta a cinco años incluso en 20% de los pacientes con vasculitis asociada con ANCA. Estudios prospectivos han demostrado que con las nuevas terapias farmacológicas la remisión de la enfermedad es alcanzable, incluso, en casi 90% de los pacientes por seis meses y la tasa de supervivencia es de alrededor de 75%. En la actualidad la tasa de recaída continúa siendo alta, hasta de 50% en cinco años a pesar del tratamiento; el mismo tratamiento confiere en la mayoría de los pacientes alto riesgo de complicaciones infecciosas.²

Asimismo, Lionaki y colaboradores demostraron que a pesar de los tratamientos existentes contra la vasculitis asociada con ANCA, una cuarta parte de los pacientes padecerán enfermedad renal terminal.⁶

Un estudio retrospectivo publicado en 2013 analizó los factores de pronóstico en 273 pacientes consecutivos que fueron diagnosticados con vasculitis asociada con ANCA. En los pacientes con lesión renal grave la necesidad de reemplazo renal se relaciona con peor pronóstico. El análisis multivariado reveló que los principales determinantes de la supervivencia a largo plazo fueron la función renal a seis meses y recaídas renales.³

CONCLUSIONES

El reconocimiento del daño renal de las vasculitis asociadas con ANCA cobra importancia particular debido a su rápida progresión y valor



pronóstico. El abordaje de este tipo de enfermedades conlleva al clínico a considerar causas múltiples de deterioro renal; sin embargo, el interrogatorio y la exploración física detallados y las pruebas de funcionamiento renal deben ser los pilares en cuanto al reconocimiento y el rápido tratamiento en estos pacientes con el fin de preservar la función renal y la calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Rowaiye OO, et al. The kidneys and ANCA-associated vasculitis: from pathogenesis to diagnosis. *Clin Kidney J* 2015;345-350.
2. Floege F, Amann K. Primary glomerulonephritides. *Lancet Seminar* 2016.
3. Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M, Hernández-Rodríguez J y col. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Hospital Clinic, Barcelona. Caduceo multimedia. 2012.
4. Bomback AS, et al. ANCA-associated glomerulonephritis in the very elderly. *Kidney Int* 2011 Apr;79(7):757-64. doi: 10.1038/ki.2010.489.
5. Abeer K, Warraich I, Prabhakar S. ANCA associated glomerulonephritis- an in-depth review. *J Nephrol Ther* 2013;4:1.
6. Haas M. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: a study of 126 cases. *Kidney Int* 2004;65(6):2145.
7. Xiao H, Heeringa P, Hu P, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* 2002;110(7):955-963.
8. Porges AJ, Redecha PB, Kimberly WT, Csernok W, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies engage and activate human neutrophils via Fc gamma RIIa. *J Immunol* 1994;153(3):1271-1280.
9. Mulder AH, Heeringa P, Brouwer E, Limburg PC, Kallenberg CG. Activation of granulocytes by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): a Fc gamma RII-dependent process. *Clin Exp Immunol* 1994;98(2):270-278.
10. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87(11):4115-4119.
11. Kettritz R, Jennette JC, Falk RJ. Crosslinking of ANCA-antigen stimulates superoxide release by human neutrophils. *J Am Soc Nephrol* 1997;8(3):386-394.
12. Ewert BH, Jennette JC, Falk RJ. Anti-myeloperoxidase antibodies stimulate neutrophils to damage human endothelial cells. *Kid Int* 1992;41(2):375-383.
13. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönemarker U, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nature Med* 2009;15(6):623-625.
14. Gupta AK, Joshi MB, Philippova M, et al. Activated endothelial cells induce neutrophil extracellular traps and are susceptible to NETosis-mediated cell death. *FEBS Letters* 2010;584(14):3193-3197.
15. Wilde B, Ewissen M, Damoiseaux J, et al. Regulatory B cells in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2013;72(8):1416-1419.
16. Sinico RA, et al. Renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis. *Autoimmun Rev* 2013;12:477-482.
17. Agard C, et al. Churg-Strauss syndrome revealed by granulomatous acute pericarditis: two case reports and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2007 Jun;36(6):386-91.
18. Goldfarb JM, et al. Head and neck manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016 Nov;155(5):771-778.
19. Churg A. Recent advances in the diagnosis of Churg-Strauss syndrome. *Mod Pathol* 2001 Dec;14(12):1284-93.
20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012; 2 Suppl):139-274.
21. Holdsworth SR, et al. Biologics for the treatment of autoimmune renal diseases. *Nature Reviews Nephrol* 2016.
22. Syed R, et al. Pauci-immune crescentic glomerulonephritis: An ANCA-associated vasculitis. *BioMed Research International* 2015.
23. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, et al; EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* June 23, 2016.



Púrpura de Henoch-Schönlein como manifestación inicial de mieloma múltiple

Henoch-Schonlein purpura as initial manifestation of multiple myeloma.

Luis Francisco Pineda-Galindo, Leslie Moranchel-García, Magdalena Sánchez-Urbe, Pablo Ramírez-Mendoza, Olga Lidia Vera-Lastra

Resumen

La púrpura de Henoch-Schönlein como vasculitis paraneoplásica de tumores sólidos se encuentra en 9 a 11% de los casos reportados en adultos con carcinoma de estómago, mama, pulmón, próstata o riñón; es poco frecuente como paraneoplásico de mieloma múltiple. Se comunica el caso de una paciente que padeció púrpura de Henoch-Schönlein como manifestación inicial de mieloma múltiple.

PALABRAS CLAVE: Púrpura de Henoch-Schönlein; vasculitis; mieloma múltiple.

Abstract

Henoch-Schonlein purpura as paraneoplastic vasculitis of solid tumors is found in 9-11% of cases reported in adults with stomach, breast, lung, prostate and kidney carcinomas; it is little frequent as paraneoplastic of multiple myeloma. This paper reports the case of a patient that suffered from Henoch-Schonlein purpura as initial manifestation of multiple myeloma.

KEYWORDS: Henoch-Schonlein purpura; Vasculitis; Multiple myeloma.

UMAE-Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Recibido: agosto 2017

Aceptado: diciembre 2017

Correspondencia

Luis Francisco Pineda Galindo
luigi_doc@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Pineda-Galindo LF, Moranchel-García L, Sánchez-Urbe M, Ramírez-Mendoza P, Vera-Lastra OL. Púrpura de Henoch-Schönlein como manifestación inicial de mieloma múltiple. Med Int Méx. 2018 julio-agosto;34(4):638-644.
DOI: <https://10.24245/mim.v34i4.1579>

ANTECEDENTES

Las vasculitis son un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por infiltrado inflamatorio y necrosis de la pared vascular. Se clasifican según el consenso de Chapel-Hill con base en el tamaño de los vasos sanguíneos predominantemente afectados y se relacionan con diversos agentes causales, infecciones, hepatitis, medicamentos, enfermedades autoinmunitarias y cáncer.¹

Las vasculitis paraneoplásicas representan menos de 5% del total y la principal asociación es con neoplasias hematológicas. La vasculitis más frecuentemente implicada en estos cuadros es la vasculitis leucocitoclástica, identificada con un infiltrado inflamatorio neutrofílico en las paredes de los vasos, engrosamiento endotelial y necrosis fibrinoide en las vénulas poscapilares.² Asimismo, la púrpura de Henoch-Schönlein como vasculitis paraneoplásica de tumores sólidos se encuentra en 9 a 11% de los casos reportados en adultos con carcinoma de estómago, mama, pulmón, próstata o riñón; es poco frecuente como paraneoplásico de mieloma múltiple.

Comunicamos el caso de una paciente con púrpura de Henoch-Schönlein como manifestación inicial de mieloma múltiple. La púrpura, el edema y el dolor precedieron en cinco meses la aparición de anemia, insuficiencia renal e hipercalcemia y la documentación de una lesión lítica en la cresta iliaca.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 40 años de edad. Inició su padecimiento con edema y púrpura palpable en las extremidades inferiores (**Figura 1**), dolor abdominal difuso que se exacerbaba a la aparición de las lesiones cutáneas mencionadas. Se comenzó su estudio y manejo en medio privado con una biopsia de piel que reportó colagenosis



Figura 1. Púrpura palpable.

perforans, por lo que fue referida al servicio de Dermatología de un hospital de tercer nivel donde se realizó una segunda biopsia que mostró vasculitis leucocitoclástica (**Figura 2**). Ante el edema de las extremidades y al documentarse albuminuria de 300 mg/dL, con leuco-eritrocituria, se refirió al servicio de Medicina Interna donde se estableció el diagnóstico de síndrome nefrótico debido a la existencia de proteinuria de 10 g/24 h, creatinina sérica de 3.39 mg/dL, tasa de filtración glomerular (TFG) de 23 mL/min

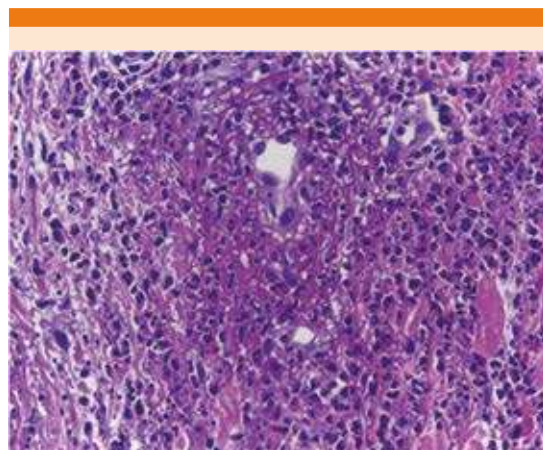


Figura 2. Biopsia de piel: en la dermis superficial, algunos vasos de menor calibre muestran necrosis eosinófilca de apariencia fibrinoide que está infiltrada por neutrófilos que se extienden al estroma circundante. En la luz del vaso encontramos células endoteliales hiperplásicas (60x).

y hematuria glomerular. Se realizó biopsia renal que reportó datos compatibles con glomerulopatía con microangiopatía trombótica (**Figura 3**). Tuvo un hematoma perirrenal posbiopsia como complicación, documentado por tomografía computada, recibió tratamiento conservador. Se estableció el diagnóstico de púrpura de Henoch-Schönlein al cumplir criterios de clasificación y se inició tratamiento con 1 g de ciclofosfamida y 3 g de metilprednisolona intravenosa en pulsos mensuales, se concluyeron cinco ciclos y se alcanzó la remisión completa de las lesiones en la piel y del daño renal, con creatinina sérica de 0.85 mg/dL, TFG de 95.8 mL/min y proteínas urinarias de 0.18 g/24 h. Durante su estudio se determinaron ANAs, anti-DNAc, crioglobulinas, ACL IgG e IgM y ANCA, que fueron negativos; con concentraciones de complemento (C3 y C4) normales.

Dos semanas posteriores al último ciclo de tratamiento la paciente tuvo astenia, vómito, distensión y dolor abdominal, se corroboró anemia de 8.7 g/dL con datos de insuficiencia

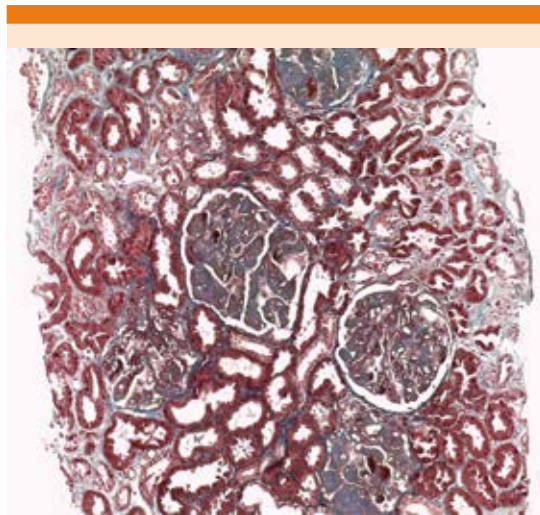


Figura 3. Biopsia renal: microangiopatía trombótica: esclerosis global en 3 de 30 glomérulos y una semi-luna fibrocelular segmentaria de 30 glomérulos (60x).

renal aguda por creatinina sérica de 2.2 mg/dL e hipercalcemia de 14 mg/dL, por lo que requirió terapia de sustitución con hemodiálisis.

Ante la hipercalcemia, anemia y daño renal, se sospechó una enfermedad hematológica asociada, como el mieloma múltiple, se reportaron los siguientes resultados de los estudios complementarios:

Hb 8.6 g/dL (macrocitosis e hipocromía), leucocitos 14,300 con 89% de neutrófilos y plaquetas 431,000. Frotis en sangre periférica con rouleaux. Creatinina sérica 1.92 mg/dL, depuración de creatinina 43.3 mL/min, proteínas urinarias 5.1 g/24 h, albúmina 2.0 g/dL, TGO 10 U/L, TGP 6.0 U/L, DHL 123 U/L. Paratohormona < 3.0 pg/dL (11-67). Inmunoglobulinas: IgA 2640 mg/dL (100-480), IgG 204 mg/dL, IgM 16.9 mg/dL. Globulinas totales 4.5 g/dL. B2 microglobulina 17.9 mg/L (< 2.51 mg/L). Proteína urinaria de Bence-Jones negativa. Marcadores tumorales: Ca-125: 161.00 U/mL (1.90-16.3), Ca-19.9 y ACE normales. Proteinograma: aumento en la fracción γ 2.57 g/dL (0.8-1.6): paraproteinemia monoclonal (**Figura 4**). Inmunofijación: traza de proteína IgA monoclonal lambda. Aspirado de médula ósea: infiltración de más de 50% de células linfoplasmocitoides, células binuclea-

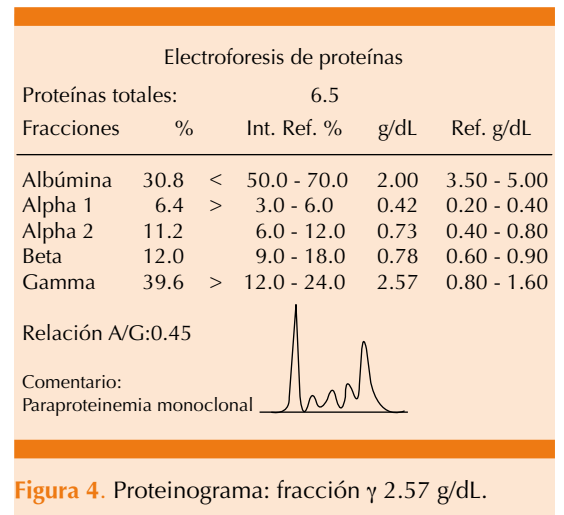


Figura 4. Proteinograma: fracción γ 2.57 g/dL.

das, otras con núcleo central y prolongaciones citoplasmáticas. La radiografía de abdomen y la tomografía computada abdomino-pélvica mostraron lesión lítica en la cresta iliaca izquierda (**Figuras 5 y 6**). Estos mismos estudios, solicitados

seis meses antes, se reportaron como normales. El rastreo gammagráfico con citrato de Ga^{67} evidenció incremento en la captación anormal de radiotrazador en la cresta iliaca izquierda.

Se realizó biopsia guiada de la lesión iliaca sin lograr su estudio histopatológico al reportarse como una muestra insuficiente. La biopsia de hueso mostró celularidad de 5% y aplasia medular.

Ante estos hallazgos y la evolución clínica del caso se estableció el diagnóstico de mieloma múltiple IgA de cadenas ligeras lambda, estadio clínico IIIB con factores de mal pronóstico según el índice pronóstico internacional (ISS) por nivel de beta 2 microglobulina mayor a 5.5 mg/L. Con este diagnóstico quedó a cargo del servicio de Hematología para tratamiento; sin embargo, la paciente tuvo insuficiencia multisistémica y falleció.

DISCUSIÓN

Las vasculitis son uno de los síndromes paraneoplásicos más raros; sin embargo, su



Figura 5. Radiografía de abdomen: lesión lítica en la cresta iliaca izquierda.

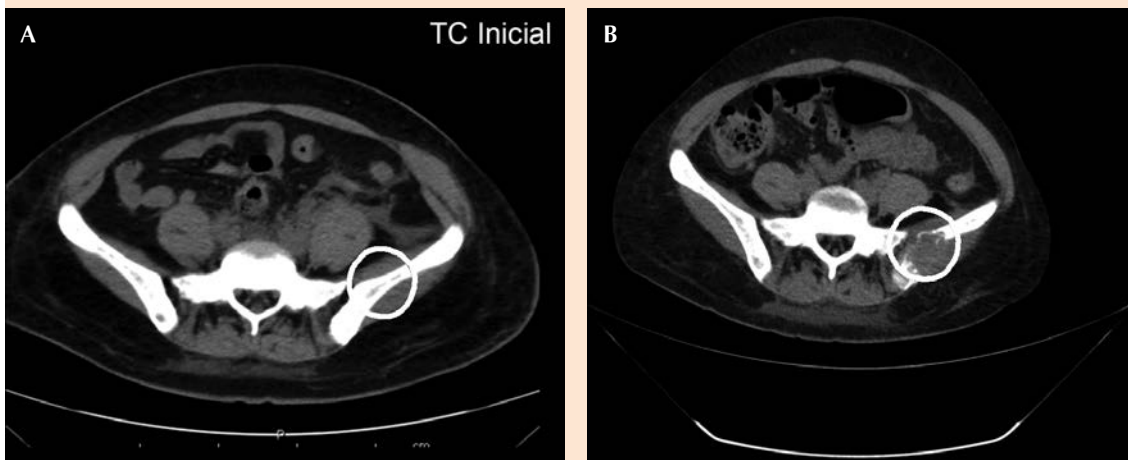


Figura 6. Tomografía computada abdomino-pélvica. **A.** Normal. **B.** Evidencia de lesión lítica en la cresta iliaca izquierda.

identificación es de gran relevancia porque existe la posibilidad de detectar un proceso maligno oculto y tratarlo oportunamente.

Una vasculitis se considera paraneoplásica cuando tiene relación temporal con el cáncer, se manifiesta incluso dos años antes o después de una neoplasia o coincidentemente con el diagnóstico de la misma luego de investigar y descartar otra causa. Por lo general, afecta vasos de pequeño y mediano calibre, la vasculitis leucocitoclástica, la poliangiitis granulomatosa y la vasculitis de células gigantes se identifican como las de mayor riesgo de predisposición a cáncer.³

Alrededor de 80% se manifiesta en asociación con neoplasias hematológicas, especialmente leucemias y linfomas y el 20% restante en tumores sólidos. Por razones que aún se desconocen, la asociación con estos últimos es más rara y la mayoría de los casos corresponde a carcinoma de células renales.³

Los vínculos más claros establecidos son: poliarteritis nodosa (PAN) y leucemia de células peludas, vasculitis granulomatosa del sistema nervioso central con linfoma de Hodgkin y la púrpura de Henoch-Schönlein con neoplasias linforreticulares.⁴

Suelen localizarse en un sitio alejado de la neoplasia primaria o de sus metástasis. Como parte de la fisiopatología de este fenómeno se ha propuesto que la neoplasia misma puede inducir la vasculitis a través de mediadores hormonales o peptídicos que actúan en la pared vascular en forma autocrina, paracrina o mediante linfocitos citotóxicos.⁵ El resultado es inflamación vascular y posteriormente aparición de aneurismas, hemorragia, estenosis o trombosis con isquemia del territorio irrigado por el vaso afectado.

Las manifestaciones se relacionan con un cambio en el comportamiento de la enfermedad

de base y la posible liberación de antígenos capaces de depositarse en la luz vascular con un efecto citotóxico directo. También se considera la posibilidad de que se formen complejos autoinmunitarios, que, al acumularse en el vaso sanguíneo, desencadenan una respuesta inflamatoria con activación del complemento y liberación de moléculas quimiotácticas con atracción de polimorfonucleares que liberan enzimas lisosomales y destruyen la pared vascular. Otra posibilidad son los anticuerpos dirigidos a antígenos propios de la célula neoplásica con reactividad cruzada con antígenos endoteliales.

La púrpura de Henoch-Schönlein es una vasculitis mediada por inmunoglobulina A, caracterizada por púrpura palpable, dolor abdominal, artralgias y hematuria o proteinuria, aunque frecuente en la infancia, es rara y de más difícil tratamiento en los adultos, en los que debe descartarse una neoplasia subyacente (hematológica en 90% de los casos). La púrpura de Henoch-Schönlein como vasculitis paraneoplásica de tumores sólidos se encuentra en 9 a 11% de los casos reportados en adultos con carcinoma de estómago, mama, pulmón, próstata o riñón; es poco frecuente como paraneoplásico de mieloma múltiple.^{6,7} El mieloma múltiple es una neoplasia de células plasmáticas que deriva de una proliferación clonal de linfocitos B idiotípicos. Se caracteriza por infiltración de la médula ósea, lesiones osteolíticas, infiltración de tejido linfático y otros tejidos por células plasmáticas malignas y supresión de la hematopoyesis normal.

Cuando ocurre la relación entre esta vasculitis y el mieloma múltiple, la púrpura de Henoch-Schönlein generalmente precede el diagnóstico de mieloma múltiple entre 9 y 25 meses. Los aspectos más sugerentes son los episodios recurrentes de púrpura palpable en las piernas,



el tronco o ambos; el deterioro del estado general, un curso crónico y la poca respuesta al tratamiento.

Otras vasculitis asociadas con la existencia de mieloma múltiple son la paraneoplásica y la vasculitis leucocitoclástica. La púrpura de Henoch-Schönlein puede ser paraneoplásica también en casos de linfoma de Hodgkin y no Hodgkin y de síndromes mielodisplásicos.

El diagnóstico de la vasculitis asociada con cáncer representa un reto porque en primer lugar se debe clasificar a las vasculitis de acuerdo con los criterios del consenso de Chapel-Hill y del Colegio Americano de Reumatología, determinar la extensión y tipo de vasos afectados, así como la posible neoplasia a la que acompaña.

En todo paciente con vasculitis de origen poco claro y con escasa respuesta al tratamiento debe sospecharse una neoplasia primaria, en especial si tiene factores de riesgo agregados, como edad mayor de 50 años.

Las manifestaciones cutáneas de este tipo de vasculitis sobrevienen principalmente en las extremidades, pero también pueden encontrarse en el tórax y las mucosas. Se acompañan de ataque al estado general, fiebre, artralgias, artritis, síntomas neurológicos, infiltrados pulmonares, cambios en el sedimento urinario e incluso síntomas de isquemia.⁸

Cuando la vasculitis precede a la aparición del cáncer, el diagnóstico requiere un alto grado de sospecha clínica y la búsqueda exhaustiva del tumor determinante; a veces se requiere un tiempo de seguimiento prolongado antes de poder confirmar la naturaleza paraneoplásica de la vasculitis. En el caso de manifestarse a la par o poco tiempo después del diagnóstico de la neoplasia deberá descartarse, además, que no se trate de una

vasculitis asociada con procesos infecciosos intercurrentes o secundaria a la administración de fármacos citostáticos (gemcitabina, 5-fluorouracilo, tamoxifeno).

No existe una prueba de laboratorio específica para detectar vasculitis paraneoplásica, la mayoría de los pacientes tiene aumento en la velocidad de sedimentación globular, anemia, linfocitosis e hiperproteinemia. Puede acompañarse, además, de positividad, aunque a títulos bajos, de factor reumatoide, anticuerpos antinucleares (ANA) y prueba de Coombs, así como hipocomplementemia. El diagnóstico definitivo requerirá siempre la demostración histopatológica.⁹

Aunque no es una regla, se ha sugerido que al tratarse de una vasculitis paraneoplásica, los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) serán negativos o positivos pero a títulos muy bajos en comparación con su existencia en el contexto de una vasculitis primaria.

En una porción baja de pacientes la vasculitis cede tras el tratamiento exitoso de la neoplasia. En los casos en los que el control del cáncer no se logra o no es una opción se puede intentar el tratamiento específico de la vasculitis de acuerdo con el tipo de manifestaciones clínicas y órganos afectados; aunque son frecuentes las recaídas.¹⁰

El pronóstico de las vasculitis paraneoplásicas está ligado a la disponibilidad de un tratamiento efectivo contra la neoplasia subyacente y no afecta de manera negativa el pronóstico que por sí mismo tenga el cáncer con el que se asocian, aunque sí puede relacionarse con recurrencia en neoplasias que se encontraban previamente en remisión. Los casos específicos en los que se ha observado peor pronóstico de manifestarse una vasculitis son la leucemia de células peludas y los síndromes mielodisplásicos.

CONCLUSIÓN

Las vasculitis relacionadas con cáncer son síndromes paraneoplásicos raros de gran importancia porque pueden preceder a una neoplasia oculta, susceptible de detección y tratamiento oportuno. Se considera una vasculitis paraneoplásica cuando existe relación temporal con el cáncer, ya sea antes, durante o después del diagnóstico de la neoplasia.

REFERENCIAS

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013 Jan;65(1):1-11.
- Naschitz JE, Kovaleva J, Shaviv N, Rennert G, Yeshurun D. Vascular disorders preceding diagnosis of cancer: distinguishing the causal relationship based on Bradford-Hill guidelines. *Angiology* 2003;54(1):11-17.
- Nathanson L, Hall TC. Introducción: síndromes paraneoplásicos. *Semin Oncol* 1997;24:265-268.
- Solans-Laqué R, Bosch-Gil JA, Pérez-Bocanegra C, Selva O'Callaghan-A, Simeón-Aznar CP, Vilardell-Tarres M. Vasculitis paraneoplásica en pacientes con tumores sólidos: reporte de 15 casos. *J Rheumatol* 2008;35:294-304.
- Wong M, Grossman J, Hahn BH, La Cava A. Cutaneous vasculitis in breast cancer treated with chemotherapy. *Clinical Immunol* 2008;129:3-9.
- Blanco R, Gonzalez-Gay MA, Ibáñez D, et al. Henoch-Schönlein purpura as clinical presentation of a myelodysplastic syndrome. *Clin Rheumatol* 1997;16:626-628.
- Naschitz JE, Rosner I, Rozembaum M, Zuckerman E, Yeshurun D. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:43-55.
- Peertuiset E, Lioté F, Launay-Russ E, et al. Adult Henoch-Schönlein purpura associated with malignancy. *Semin Arthr Rheum* 2000;29:360-367.
- Park HJ, et al. Neoplastic and paraneoplastic vasculitis, vasculopathy, and hypercoagulability. *Rheum Dis Clin N Am* 2011;37:593-606.
- Pelosof L, et al. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2010;85:838-854.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Síndrome de seno cavernoso

Cavernous sinus syndrome.

Hiram Javier Jaramillo-Ramírez, Flor María Yocupicio-Yocupicio, Alfredo Angulo-Preciado, Carlo René Espinoza-Rodríguez

Resumen

La trombosis del seno cavernoso es una enfermedad poco común, pero puede ser fatal. Se vincula con infecciones faciales, sinusitis o asépticas. El reconocimiento oportuno en pacientes con fiebre, cefalea y alteraciones en la exploración de movimientos oculares es importante para un buen pronóstico. Se comunica el caso de un paciente con síndrome de seno cavernoso, con meningitis por contigüidad.

PALABRAS CLAVE: Síndrome del seno cavernoso; meningitis.

Abstract

Cavernous sinus thrombosis (CST) is a rare, life-threatening disorder that can complicate facial infection. Early recognition of cavernous sinus thrombosis in patients with fever, headache, eye findings such as periorbital swelling and ophthalmoplegia is critical for good outcome. We present the case of a patient with cavernous sinus syndrome with contiguous meningitis.

KEYWORDS: Cavernous sinus thrombosis; Meningitis.

Medicina Interna, Hospital General de Mexicali, Mexicali, Baja California, México.

Recibido: febrero 2018

Aceptado: abril 2018

Correspondencia

Hiram Javier Jaramillo Ramírez
hiramjaramillo@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Jaramillo-Ramírez HJ, Yocupicio-Yocupicio FM, Angulo-Preciado A, Espinoza-Rodríguez CR. Síndrome de seno cavernoso. Med Int Méx. 2018 julio-agosto;34(4):645-648.

DOI: <https://10.24245/mim.v34i4.1741>

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 45 años de edad, con antecedente de alcoholismo y tabaquismo remitidos, sin más antecedentes de relevancia. Acudió a servicios médicos por padecer cefalea de dos semanas de evolución, progresiva, difusa, de tipo punzante, que aumentaba al realizar actividades físicas y se atenuaba al reposo, sin irradiaciones, con fiebre esporádica durante el padecimiento. Se agregó pérdida del estado de alerta una hora antes de su ingreso. A su llegada a urgencias se encontraba somnoliento, con signos meníngeos positivos (Brudzinsky y Binda), oftalmoplejía del tercer, cuarto y sexto pares craneales del ojo izquierdo, pupilas anisocóricas a expensas de miosis del ojo izquierdo, reflejos fotomotor y consensual ausentes en el ojo izquierdo, además de papiledema bilateral. Los demás pares craneales estaban conservados. Por manifestar datos meníngeos, previa administración de manitol se realizó punción lumbar para la obtención de líquido cefalorraquídeo que evidenció pleocitosis de 5220 a expensas de 93% polimorfonucleares, hipogluorraquia de 0.02 g/dL, proteinorraquia de 242.2 mg/dL, aspecto turbio. Se inició tratamiento antibiótico con ceftriaxona a dosis de 2 g cada 12 horas y vancomicina a dosis de 1 g cada 8 horas, además de dexametasona. Veinticuatro horas después del inicio de los fármacos hubo alivio de los síntomas, con recuperación del estado de alerta basal. La cefalea disminuyó en intensidad y se localizó en la región fronto-parietal del hemicráneo izquierdo, se añadió paresia en la hemicara izquierda, la región oftálmica y maxilar. La tomografía computada de cráneo mostró de manera incidental sinusitis esfenoidal crónica agudizada y maxilar izquierda crónica, se complementó con estudio de imagen por resonancia magnética que evidenció cambios inflamatorios en el seno esfenoidal, datos de disecación de la arteria carótida interna izquierda, pseudoaneurisma en su segmento cavernoso y

trombosis de la vena yugular interna izquierda. Se encontraron cambios por neumoencéfalo, así como edema parietal bilateral e isquemia cerebelosa derecha. Se encontró mastoiditis izquierda (**Figura 1**), por lo que se agregó metronidazol a dosis de 500 mg cada 6 horas por la posibilidad de bacterias anaerobias, ampicilina 500 mg cada 6 horas pensando en *Listeria monocytogenes* como una posibilidad etiológica y enoxaparina debido a la trombosis. Veinticuatro horas después se realizó sinusotomía del seno esfenoidal con hallazgo de cambios inflamatorios en la mucosa de ese seno y pérdida de continuidad de la pared lateral izquierda (**Figura 2**); se recolectó muestra de la mucosa para análisis histopatológico que evidenció infiltrado inflamatorio representado por linfocitos acompañado de células plasmáticas, además de vasos sanguíneos congestivos, datos compatibles con sinusitis del seno esfenoidal. El cultivo de líquido cefalorraquídeo no mostró



Figura 1. Imagen por resonancia magnética en T2. Pseudoaneurisma de la arteria carótida interna izquierda en segmento cavernoso (flecha). Trombosis del seno cavernoso ipsilateral.



Figura 2. Imagen de la pared lateral del seno esfenoidal con datos de isquemia y pérdida de continuidad de la pared (flecha).

crecimiento y el PCR para *M. tuberculosis* fue negativo. Se completó el esquema antibiótico con buena evolución. Se egresó con anticoagulación y se ha continuado la valoración por consulta externa. No hay datos de meningitis ni sinusitis a tres meses de su egreso. Durante el seguimiento se hicieron nuevos exámenes de laboratorio con VSG: 14, anti DNA-DS, anti Ro y anti-SSB negativos. El paciente continúa con tercer, cuarto y sexto pares craneales afectados.

DISCUSIÓN

El seno cavernoso es una pequeña pero compleja estructura que contiene un plexo venoso, la arteria carótida, fibras simpáticas y nervios craneales, todas ellas estructuras vitales que pueden ser afectadas a nivel vascular, neoplásico, infeccioso o vía adyacente.¹ El síndrome del seno cavernoso es una enfermedad caracterizada por la aparición de múltiples neuropatías craneales, principalmente a nivel oftálmico, que

incluyen discapacidad de los nervios motores oculares por afectación de los pares craneales 3, 4 y 6, síndrome de Horner y alteraciones sensitivas en la primera y segunda ramas del nervio trigémino;² puede haber cefalea, dolor retroorbitario, convulsiones, alteración en el eje hipotálamo hipófisis y alteraciones pupilares.^{3,4} Este síndrome es causante incluso de 5% de las oftalmoplejías.⁴ En cuanto a su epidemiología, la incidencia siempre ha sido baja, con sólo 88 reportes de casos en 48 años en búsquedas en inglés. En México no se tienen reportes de caso en la bibliografía. La mortalidad antes del advenimiento de antibióticos efectivos era de 100%, típicamente por infección del sistema nervioso central y sepsis.³ La morbilidad es alta, aproximadamente la mitad de los pacientes persiste con afectación de pares craneales.⁵ Sus causas principales son las infecciosas, debido a bacterias u hongos en pacientes inmunodeprimidos;⁵ esta reacción inflamatoria lleva a trombosis del seno, causando los síntomas descritos. Entre las causas no infecciosas se encuentra el síndrome de Tolosa-Hunt,¹ enfermedad caracterizada por oftalmoplejía con dolor recurrente, debido a granulomatosis inflamatoria idiopática de la pared anterior del seno o fisura orbitaria superior, el diagnóstico está basado en los hallazgos de oftalmoplejía dolorosa acompañada de déficit motores de los nervios oculomotor y abducens. En el caso del síndrome de Tolosa-Hunt, hay respuesta al tratamiento con corticosteroides y se deben excluir otras causas.² Otras causas no infecciosas son los procesos autoinmunitarios (vasculitis), neoplasias y traumatismos.⁶ Como parte del abordaje diagnóstico es necesario realizar pruebas de laboratorio con el fin de descartar las causas citadas. Las pruebas de imagen son imprescindibles, pueden encontrarse desde masas tumorales hasta pequeñas zonas aneurismáticas o zonas de trombosis, estas últimas se evidenciarán con alteraciones en la señal del seno cavernoso, con aumento del tamaño de los contornos y el trombo visualizado en fase

subaguda como un foco de señal aumentada o área central hipointensa con realce periférico.²

En el caso de este paciente, que cursó con síndrome del seno cavernoso, se evidenció un proceso infeccioso en los senos paranasales complicado con infección del sistema nervioso central por contigüidad (meningitis), que llevó a trombosis del seno, secundaria al proceso inflamatorio. Se descartó causa tuberculosa del proceso infeccioso y el paciente respondió adecuadamente a antibióticos convencionales en combinación con corticosteroides. Asimismo, se descartó origen autoinmunitario o vasculitis con anti-DNA, anti-Ro y anti-SSB negativos.

El tratamiento debe orientarse a tratar la enfermedad de fondo. En el caso de trombosis del seno cavernoso, su variante séptica es la más frecuente; sin embargo, en incluso 12.5% de los casos la causa permanece desconocida.⁷ El tratamiento debe incluir antibióticos y drenaje temprano de exudado en los senos o la región mastoidea; análisis retrospectivos sugieren que

el tratamiento antitrombótico reduce la mortalidad en casos de trombosis séptica de seno cavernoso.⁸

REFERENCIAS

1. Razek AA, Castillo M. Imaging lesions of the cavernous sinus. *AJNR* 2009;30:444-452.
2. Jeong HL, Ho KL, Ji KP, C GC, Dae S. Cavernous sinus syndrome: clinical features and differential diagnosis with MR imaging. *AJR* 2003;181:583-590.
3. Toro J, Burbano LE, Reyes S, Barreras P. Cavernous sinus syndrome: need for early diagnosis. *BMJ Case Rep* 2015; Mar 27.
4. Bone I, Hadley D. Syndromes of the orbital fissure, cavernous sinus, cerebello-pontine angle, and skull base. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(Suppl III):iii29-iii38.
5. Ebricht J, Pace MT, Niazi AF. Septic thrombosis of the cavernous sinuses. *Arch Intern Med* 2001;161:2671-2676.
6. Sacchetti F, Stagni S, Spinardi L, Raumer L, Dentale N, Cirillo L. A singular case of cavernous internal carotid artery aneurysm in patient with cavernous sinus syndrome and bacterial meningitis. *Radiol Case Rep* 2016;11(3):227-233.
7. Mira F. Cavernous sinus thrombosis. *Rev Bras Oftalmol* 2014;73(3):182-4.
8. Southwick FS, Richardson EP, Swartz MN. Septic thrombosis of the dural venous sinuses. *Medicine* 1986;65(2):82-106.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Dosis atípica de bevacizumab en un paciente con síndrome de Osler-Weber-Rendu

Atypical dose of bevacizumab in a patient with Osler-Weber Rendu syndrome.

Luis Enrique Estrada-Martínez,¹ William Enrique López-Rodríguez,² Gabriela Noemí García-Ortega,³ Alberto Enrique Iturbide-Escamilla,³ Francisco Javier Chapuli-Azcatl⁴

Resumen

El síndrome de Osler-Weber-Rendu es una enfermedad de transmisión autosómica dominante. Si bien el síntoma más común es la epistaxis, existen muchas alteraciones viscerales que deben considerarse al momento del estudio. Los anti-VEFG son un pilar en el tratamiento, aunque no existe consenso acerca de la dosis a administrar. Comunicamos el caso de un paciente con síndrome de Osler-Weber-Rendu atendido en el servicio de Medicina Interna del Hospital Regional de Puebla, al que se prescribió una dosis atípica de bevacizumab con buena respuesta terapéutica.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Osler-Weber-Rendu; bevacizumab; telangiectasia; epistaxis.

Abstract

Osler-Weber-Rendu syndrome is an autosomal dominant condition. Although epistaxis is the most frequent symptom, many other visceral implications have to be considered while the workup takes place. While Anti-VEGF are the cornerstone of the treatment, there is no consensus regarding the specific dose to be administered. We communicate the case of a patient with Osler-Weber-Rendu syndrome attended at our Hospital in which we prescribed an atypical dose of bevacizumab with good outcome.

KEYWORDS: Osler-Weber-Rendu Syndrome; Bevacizumab; Telangiectasis; Epistaxis.

¹ Residente de tercer año de Medicina Interna.

² Adscrito al Servicio de Medicina Interna.

³ Residente de segundo año de Medicina Interna.

⁴ Médico de Pregrado. Hospital Regional ISSSTE Puebla.

Recibido: enero 2018

Aceptado: abril 2018

Correspondencia

Luis Enrique Estrada Martínez
luise.estrada@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Estrada-Martínez LE, López-Rodríguez WE, García-Ortega GN, Iturbide-Escamilla AE, Chapuli-Azcatl FJ. Dosis atípica de bevacizumab en un paciente con síndrome de Osler-Weber-Rendu. Med Int Méx. 2018 julio-agosto;34(4):649-657.

DOI: <https://10.24245/mim.v34i4.1884>

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 74 años de edad que ingresó al servicio de Medicina Interna del Hospital Regional de Puebla con diagnóstico de sangrado del tubo digestivo alto. Al interrogatorio de ingreso refirió padre finado por epistaxis masiva y sangrado del tubo digestivo alto secundario a angiodisplasias gástricas, hermana finada por angiodisplasias en el tubo gastrointestinal que condicionaron choque hipovolémico, hermano con angiodisplasias gástricas con antecedente de sangrado digestivo no fatal, dos hijas que han tenido sangrado del tubo digestivo alto corroborando angiodisplasias en una de ellas, y tabaquismo positivo abandonado hacía 20 años. Tuvo hospitalización previa en 2011 por sangrado del tubo digestivo alto donde se evidenciaron al estudio endoscópico angiodisplasias en la región duodenal que fueron tratadas con inhibidor de la bomba de protones (IBP) y apoyo transfusional sin continuar con protocolo diagnóstico. Dos semanas previas al ingreso actual tuvo nuevo cuadro de sangrado que condicionó choque hipovolémico y fue tratado con hemospray endoscópico, apoyo transfusional e inhibidor de la bomba de protones parenteral. En esta ocasión tuvo evacuaciones melénicas abundantes, astenia y adinamia severa, por lo que acudió a Urgencias de nuestro hospital donde se le realizó nuevo estudio endoscópico que evidenció angiodisplasias en estómago y duodeno, con sangrado activo en angiodisplasia bulbar, mismo que remitió con coagulación APC y hemoclip. Ingresó a piso de Medicina Interna donde con los antecedentes comentados iniciamos protocolo diagnóstico de telangiectasia hemorrágica hereditaria o síndrome de Osler-Weber-Rendu. Se tomaron los criterios de Curaçao (epistaxis, telangiectasias, lesiones viscerales y antecedente familiar de la enfermedad); para el diagnóstico se necesitan tres. A la exploración física se encontraron telangiectasias en el puente nasal, ambos arcos cigmáticos (**Figura 1A**), mentón,

lengua, mucosa oral (**Figura 1B**) y nasal, esta última friable y de fácil hemorragia al contacto. Prueba de oxímetro positiva para enfermedad, con $SO_2 < 96\%$ en intervalos de 10 minutos en decúbito supino y bipedestación. La gasetría mostró prueba de hiperoxemia con FiO_2 al 100% positiva para posible derivación derecha-izquierda concordante con posible malformación arteriovenosa pulmonar. En estudios de laboratorio de control se documentó anemia microcítica hipocrómica (Hb 4.6 g/dL). Se realizaron estudios complementarios con los siguientes resultados:

- Malformación arteriovenosa pulmonar en la región apical derecha evidenciada



Figura 1. A. Telangiectasias en la región facial. **B.** Afectación de la mucosa oral y la lengua.

da en resonancia magnética nuclear de 69.4 x 26.1 x 51.4 mm (**Figuras 2 y 3**).

- Hipertensión arterial pulmonar severa secundaria a malformación arteriovenosa pulmonar (PSAP 70 mmHg) evidenciada por ecocardiograma.
- Cor pulmonale crónico.
- Insuficiencia tricuspídea severa.
- Malformación arteriovenosa hepática con múltiples derivaciones arterio-portales con dilatación y tortuosidad de vasos intrahepáticos. Flujo inverso en todo el eje

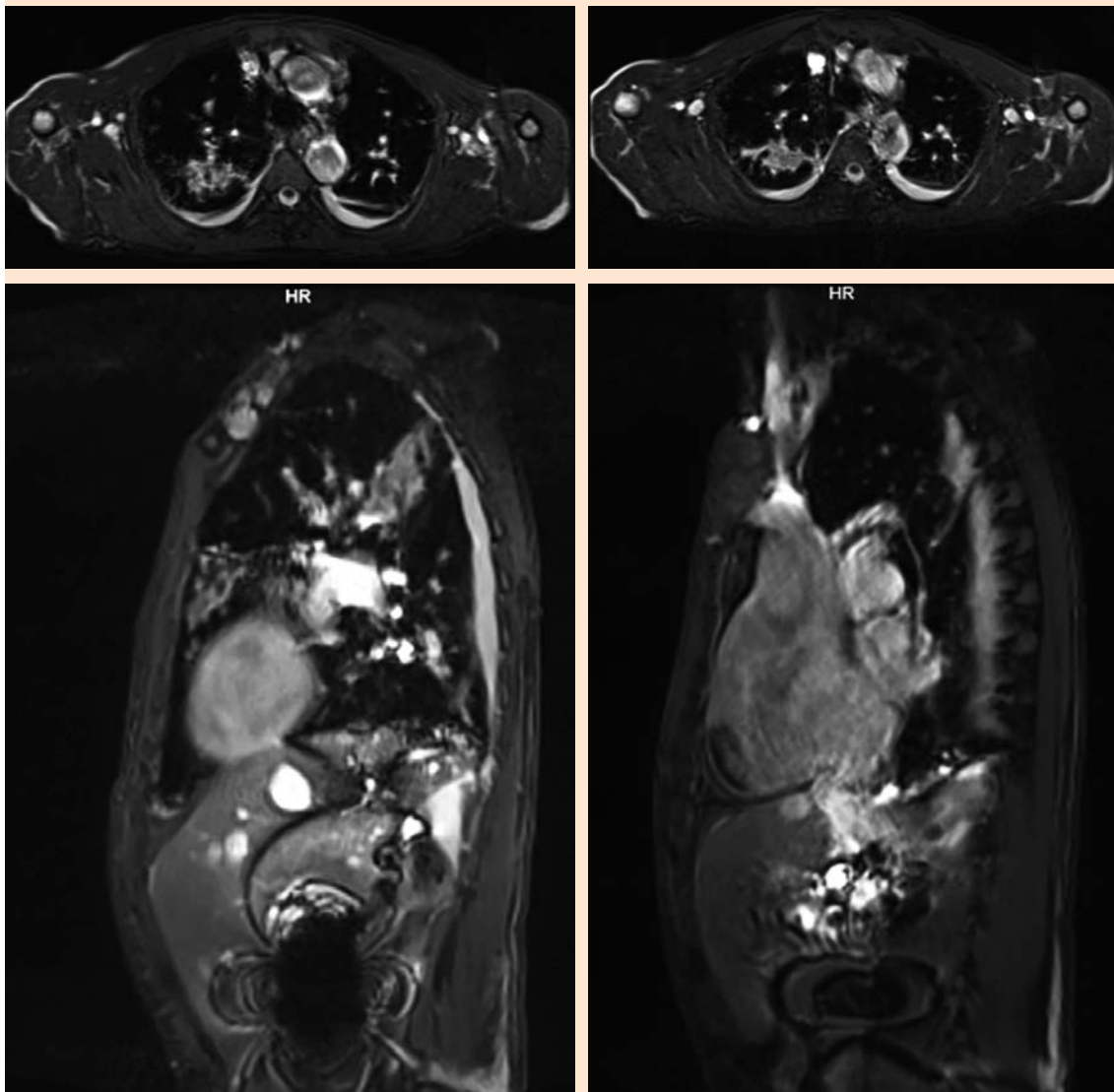


Figura 2. Imagen potenciada en T2, corte axial y sagital, en donde se observa una lesión irregular, heterogénea, predominantemente hiperintensa, en la región apical derecha, derrame pleural bilateral, existe, además, crecimiento global de las cavidades cardíacas, valorable en los cortes sagitales.

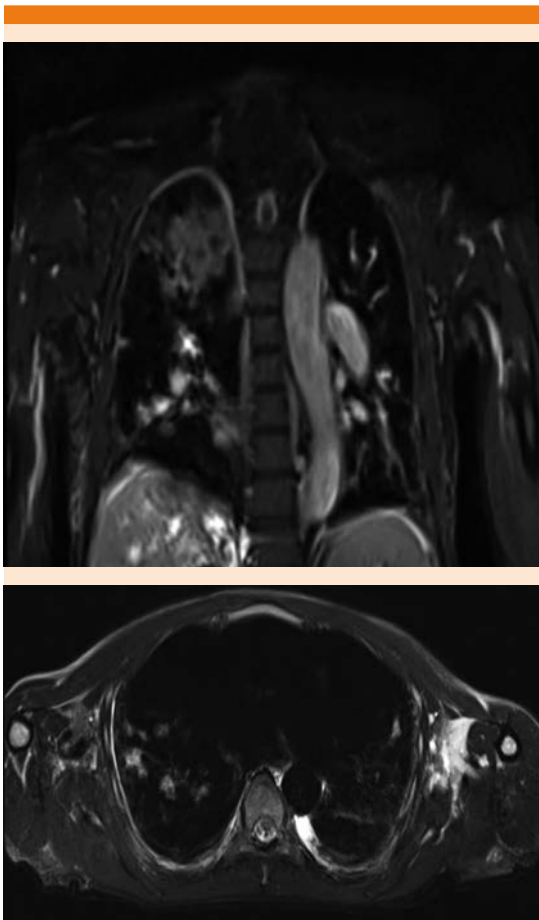


Figura 3. Imagen potenciada en T2, FAT SAT, corte coronal y axial, en donde se identifican en el hemitórax derecho múltiples lesiones irregulares, hiperintensas en relación con el resto del parénquima pulmonar, que demostraron corresponder a malformaciones arteriovenosas.

porto-esplénico. Bazo con datos sugerentes de neoformación de lesión incipiente vascular visceral en el polo inferior.

- Angiodisplasia de cuerpo y antro gástrico de hasta 3 mm, sin sangrado activo. Cinco angiodisplasias bulbares de fácil sangrado al contacto con el endoscopio que requirió hemoclip, coagulación con APC, argón plasma y colocación de adrenalina en submucosa.

- Malformaciones arteriovenosas múltiples colónicas en sigmoideas a 50 cm del margen anal con múltiples dimensiones sin alteraciones del patrón mucoso evidenciadas por colonoscopia.
- Toma de biopsia de telangiectasias faciales de la que se obtuvieron datos de proliferación y ectasia de capilares en la dermis superficial y profunda compatible con telangiectasias por síndrome de Osler-Weber-Rendu.

Derivado del abordaje se concluyó que el paciente cumplía todos los criterios de Curaçao, por lo que ante la gravedad del cuadro y los antecedentes que condicionaron alto riesgo de morbilidad y mortalidad, se decidió iniciar tratamiento con inhibidor de factor de crecimiento vasculoendotelial (anti-VEGF). Se sesionó el caso en comité de ética donde se aceptó la solicitud para que el paciente fuera tratado con bevacizumab. Se realizó revisión bibliografía para establecer la dosis; sin embargo, ante el cuadro agresivo y alto riesgo de morbilidad y mortalidad se decidió individualizar el esquema a seis dosis de la siguiente manera: una dosis de 15 mg/kg (900 mg), 2 dosis de 10 mg/kg (600 mg) y 3 dosis de 5 mg/kg (300 mg) cada una separada por intervalo de dos semanas. Tras el tratamiento con bevacizumab el paciente reingresó para control y seguimiento. En la actualidad el paciente se encuentra asintomático, sin datos de sangrado en más de seis meses de seguimiento tras finalizar el esquema de tratamiento (**Figura 4**). En estudio endoscópico de control mostró franca disminución de las angiodisplasias gastrointestinales, además de ausencia de epistaxis y recuperación de las concentraciones de hemoglobina hasta rangos normales. No hay nuevas imágenes correspondientes a malformaciones arteriovenosas pulmonares, hepáticas o de otros órganos.



Figura 4. Remisión total de las lesiones faciales al término del tratamiento.

DISCUSIÓN

La telangiectasia hemorrágica hereditaria, también conocida como síndrome de Osler-Weber-Rendu, es un trastorno genético de herencia autosómica dominante que se caracteriza por la formación de angiodisplasias en superficies mucocutáneas y malformaciones arteriovenosas en múltiples órganos, como pulmones, cerebro e hígado.¹⁻³ Desde principios del siglo pasado se describían casos con datos clínicos similares a los que conocemos hoy día.⁴ Independientemente de que las malformaciones arteriovenosas viscerales condicionen afectación severa a largo plazo⁵ e incremento de la morbilidad y mortalidad, la epistaxis es el primer y principal signo clínico en más de 90% de los casos,^{1,3} condicionando anemia ferropénica con escasa respuesta a hierro parenteral y alto requerimiento de apoyo transfusional.⁶

Se estima que la prevalencia se encuentra en 1 por cada 5-10 mil personas, sin predominio por la raza,^{1,3} con penetrancia a los 40 años de casi 100%.^{7,8} En cuanto al sexo, sabemos que se trata de una enfermedad autosómica dominante; no obstante, hay series que reportan un discreto predominio del sexo femenino que es incluso de 1:1.54.⁹

La enfermedad es secundaria a alteraciones en múltiples moléculas de la vía de señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β 1) que incluyen a los receptores endoglina y SMAD 4 que derivan en las lesiones comentadas.^{1,10} Se ha visto que los pacientes con esta afectación tienen concentraciones de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) 10 veces mayor en comparación con individuos sanos,¹ lo que condiciona el desequilibrio entre factores pro y antiangiogénicos.^{5,6}

Los dos principales genes asociados con telangiectasia hemorrágica hereditaria son ENG (cromosoma 9q24) que codifica para endoglina y ACRLV1 (cromosoma 12q) que codifica para ALK1, diferenciando los subtipos clínicos 1 y 2, respectivamente,^{5,11} que representan casi 80% de los casos.⁸ Además, el trastorno puede ser secundario a alteraciones en MADH 4 que condicionan un síndrome caracterizado por poliposis juvenil con telangiectasia hemorrágica hereditaria (subtipo 3) y alteraciones menos frecuentes en el cromosoma 7p14 y en los genes GDF2 (subtipos 4 y 5, respectivamente).^{5,11,12} La expresión de estos genes origina la existencia de los estigmas de la enfermedad y es que en la fase de activación hay un estímulo angiogénico y desarrollo acelerado de células endoteliales.^{9,10} Cuando se encuentran los cuatro criterios de Curaçao para el diagnóstico, las alteraciones genéticas están en un rango que va hasta 85%¹² y en pacientes femeninas con mutaciones en el gen para endoglina existe aumento del riesgo de muerte prematura en comparación con su contraparte masculina.¹³

Los criterios de Curaçao para el diagnóstico clínico de la enfermedad son: 1) epistaxis recurrente, 2) telangiectasias en sitios característicos, como labios, nariz y dedos; 3) malformaciones arteriovenosas viscerales que pueden ser gastrointestinales, hepáticas, cerebrales, etc. y 4) antecedente de familiares de primer grado

afectados; se requieren al menos tres criterios para establecer el diagnóstico definitivo de la enfermedad (**Cuadro 1**).^{3,6,8,14} Una vez establecido el diagnóstico clínico se recomienda el estudio genético para determinar el subtipo molecular y se sugiere la ampliación del estudio a familiares de primer grado, siempre con consentimiento informado.¹²

Las manifestaciones clínicas son secundarias al adelgazamiento y estrechamiento de los vasos afectados, así como su proximidad a superficies cutáneas y mucosas que predisponen a eventos hemorrágicos traumáticos o espontáneos y a derivaciones arteriovenosas que producen alteraciones en la hemodinámica y propensión a eventos embólicos e infecciosos (**Cuadro 2**).¹⁵ Si bien las malformaciones arteriovenosas cerebrales son congénitas, la edad promedio de epistaxis es a los 12 años de edad y las telangiectasias aparecen 5 a 30 años después.² Una característica de las telangiectasias es que, al contrario de las Petequias, las lesiones desaparecen con la digitopresión.¹⁶

En los pulmones las malformaciones arteriovenosas son la lesión más común en el tipo 1^{9,15} y hasta 90% tienen como causa telangiectasia hemorrágica hereditaria; el resto son esporádicas;

Cuadro 1. Criterios de Curaçao

Criterio	Característica
Epistaxis	Espontánea y recurrente
Telangiectasias	En cavidad oral, nariz, labios y dedos
Malformaciones arteriovenosas viscerales	Telangiectasias gastrointestinales, hepáticas, pulmonares y cerebrales
Antecedente familiar	Antecedente de familiar de primer grado afectado
Rasgos no definitorios secundarios a la enfermedad	Anemia ferropénica, hipertensión pulmonar, poliposis juvenil, migraña

Cuadro 2. Manifestaciones viscerales y sistémicas

Cerebrales	Malformaciones arteriovenosas cerebrales Fístulas arteriovenosas Malformaciones arteriovenosas nodulares clásicas Micro-malformaciones arteriovenosas Malformaciones cavernosas Anormalidades del desarrollo venoso Malformaciones de la vena de Galeno
Cardiovasculares	Hipertensión pulmonar Insuficiencia cardíaca de alto gasto
Aparato respiratorio	Malformaciones arteriovenosas pulmonares Telangiectasias endobronquiales Hemoptisis
Gastrointestinales	Telangiectasias gastrointestinales Malformaciones vasculares hepáticas Poliposis juvenil Sangrado gastrointestinal Colangiopatía isquémica Isquemia mesentérica Hipertensión portal Encefalopatía hepática
Mucocutáneas	Epistaxis Telangiectasias en labios, lengua, mucosa oral y dedos

sin embargo, menos de un tercio de los pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria tienen malformaciones arteriovenosas pulmonares. La diferenciación de los tres elementos anatómicamente relevantes (arteria nutricia, saco aneurismático y vena de drenaje) en las malformaciones arteriovenosas pulmonares es importante para la ruta terapéutica porque el tratamiento percutáneo tiene mayores complicaciones cuando se trata de un saco aneurismático. La maduración de las malformaciones arteriovenosas pulmonares tiene diferente evolución, que va desde la formación de un nódulo en vidrio esmerilado hasta el crecimiento de la vena de drenaje y la diferenciación clara al estudio de imagen de las diferencias anatómicas.¹⁷

Entre las complicaciones más relevantes está la embolia paradójica secundaria a la pérdida del lecho de filtración entre la circulación arteriove-



nosa, la ruptura con la consecuente hemorragia pulmonar y la pseudonormalización de la hipertensión arterial pulmonar asociada con la pérdida de las resistencias vasculares periféricas.⁸ A falta de estudios controlados, se ha visto que la morbilidad neurológica entre las malformaciones arteriovenosas pulmonares no tratadas es casi de 70% (ictus y absceso cerebral), lo que indica la búsqueda selectiva entre todos los pacientes en una familia afectada por telangiectasia hemorrágica hereditaria.^{8,9} En los pacientes con una arteria nutricia mayor a 3 mm de diámetro se ha visto incremento de las complicaciones cerebrales, aunque ese punto de corte sólo está basado en información empírica. El tratamiento de las malformaciones arteriovenosas pulmonares es controvertido, porque si bien se ha logrado una buena tasa de éxito utilizando embolización selectiva, todavía existe una considerable tasa de subdetección. Debido a esto no se considera de manera inicial y en casos específicos (sobre todo los que son concomitantes con hipertensión arterial pulmonar) pueden desencadenar agudización de la insuficiencia cardiaca.⁸

Las manifestaciones viscerales incluyen daño hepático y gastrointestinal. Las telangiectasias gastrointestinales pueden abarcar hasta el 100% de tubo digestivo, y aunque incluso 80% de los pacientes las padecen, sólo 20% padecerá sangrado sintomático, generalmente después de la quinta década de la vida; es más común en el tipo 1, a diferencia de la lesión vascular difusa hepática, que es más frecuente en el tipo 2.⁹

La afectación hepática se describe en aproximadamente 74 a 84% de los casos reportados,^{5,6} es más común en el tipo 2 (también vinculada con hipertensión arterial pulmonar¹⁵) y consta de tres posibles complicaciones que por orden de frecuencia son: insuficiencia cardiaca de alto gasto, hipertensión portal y necrosis biliar. El primer cambio morfológico hepático es la dilatación focal de las vénulas poscapilares.^{13,18}

El alto gasto cardiaco producido por las derivaciones hepáticas condicionan aumento de las presiones de llenado del ventrículo derecho, disnea, insuficiencia cardiaca e hipertensión arterial pulmonar.^{2,5} Se describe, además, daño pancreático en casi un tercio de los casos y generalmente asociado también con mutación ALK1.⁸ En un análisis de regresión logística se han visto que son cuatro los factores más importantes para determinar el daño hepático en los pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria: edad, sexo, hemoglobina y fosfatasa alcalina elevada.¹⁹

Debido a la fisiopatología de la enfermedad, uno de los pilares terapéuticos es el bevacizumab, un anti-VEGF, prescrito comúnmente en oncología,^{1,5,7} cuya vida media es de hasta 21.5 días aproximadamente^{3,5} que, si bien no se encuentra todavía en las guías internacionales, se prescribe de manera amplia para tratar las diversas afectaciones viscerales en esta enfermedad.¹⁴ A pesar de que el control de la epistaxis es una meta prioritaria,¹⁶ la aplicación intranasal de bevacizumab ha demostrado ser efectiva en la reducción de la severidad y la frecuencia de epistaxis en los pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria¹ y no se recomienda la administración rutinaria por vía nasal, debido a que no existe consenso al respecto. Además, se ha visto que puede causar efectos adversos locales, poco control de la dosis liberada en la mucosa y nulo efecto sistémico.^{5,16,20} Existen otros tratamientos, como los quirúrgicos (coagulación con láser, embolización arterial nasal, radiofrecuencia submucosa, etc.), humidificación y lubricación de la mucosa nasal, aunque su utilidad como única medida terapéutica es muy baja.^{16,21} Para tratar la epistaxis incontrolable que no responde a otras medidas existe la técnica de Young para la oclusión anterior de la cavidad nasal.²¹ De manera tradicional en los reportes de caso se prescriben dosis de bevacizumab de 5-10 mg/kg,³ se ha visto que la epistaxis puede reducirse y la calidad de vida de los pacientes mejorar con

dosis 40-80 veces menores,¹ con disminución de los requerimientos de hierro y transfusión sanguínea. Por el contrario, la respuesta no es igual en términos viscerales, por lo que el tratamiento local se reserva para pacientes con índice de severidad de epistaxis < 5.²⁰

Bevacizumab ha demostrado disminuir el tamaño de las malformaciones arteriovenosas viscerales, el flujo sanguíneo, así como la necesidad de trasplante hepático, que hasta ahora es el único tratamiento definitivo contra la hepatopatía.⁵ En un estudio prospectivo no comparativo se demostró el beneficio de la administración de bevacizumab en pacientes con hepatopatía severa a largo plazo, con disminución de las derivaciones hepáticas y posterior alivio de la cardiopatía resultante en un alto porcentaje de la población estudiada.^{5,20} Se ha visto que bevacizumab provoca disminución de los cuadros de sangrado, reduciendo así la morbilidad y mortalidad incluso en los pacientes con sangrado gastrointestinal resistente.²² El régimen habitual de bevacizumab para tratar la afectación sistémica es de 5 a 10 mg/kg cada dos semanas con un total de seis aplicaciones,^{15,16,20} dosis que se ha visto que asegura el tratamiento pulmonar y hepático.^{20,23}

Se han descrito diferentes efectos secundarios con la administración de anti-VEGF, los más importantes son hipertensión arterial sistémica y cefalea.¹ En pacientes que no toleran bevacizumab existen terapias farmacológicas de segunda línea, como fibrinolíticos, hormonoterapia y agentes inmunosupresores (**Cuadro 3**).²¹ Respecto a la administración de terapias antiplaquetarias y anticoagulación, debido a la asociación de telangiectasia hemorrágica hereditaria con otras enfermedades, como cardiopatía isquémica, hasta 60% de los pacientes pueden padecer empeoramiento de los sangrados, por tanto, quedará a juicio médico la prescripción seleccionada de estas terapias en pacientes espe-

Cuadro 3. Tratamiento farmacológico contra la hemorragia por HHT

Antifibrinolíticos

Ácido aminocaproico, ácido tranexámico, aprotinina

Terapia hormonal

La terapia estrogénica incluye: estrógeno/progesterona, etinilestradiol/noretisterona, danazol, raloxifeno fitoestrógeno

Agentes inmunosupresores

Sirolimus, tacrolimus

Fármacos antiangiogénicos

Fármacos anti-VEFG (bevacizumab)

Talidomida

Interferón gamma

Antiinflamatorios/antioxidantes

N-acetil cisteína

Otros

Desmopresina de aplicación tópica

Factor VII

Bleomicina intralesional

Adaptado de la referencia 21.

VEFG: factor de crecimiento vasculoendotelial.

cíficos.²¹ En múltiples reportes de series de casos se ha descrito alivio de los síntomas y mejoría de la calidad de vida de los pacientes afectados,⁶ incluyendo diferentes opciones farmacológicas, intervencionistas y quirúrgicas, aunque existen pocos ensayos clínicos con distribución al azar que comparen la eficacia del bevacizumab²¹ con dosis de inicio y de mantenimiento que varían entre cada paciente.³

CONCLUSIÓN

El paciente del caso comunicado padecía alta morbilidad, no sólo por los antecedentes familiares, sino también por la rápida progresión del cuadro y la gravedad del mismo al momento del abordaje, por lo que se decidió prescribir un esquema personalizado de bevacizumab y realizar seguimiento estrecho durante los seis meses siguientes. El paciente no tuvo efectos secundarios relacionados con el anti-VEGF y en el seguimiento se encontró mejoría de la hemoglobina (15.6 g/dL en el último control), así como de los volúmenes eritrocitarios. Mostró,



además, disminución de las lesiones viscerales y hasta este momento no ha vuelto a padecer ningún cuadro sugerente de hemorragia en ningún sitio. Se han descrito múltiples efectos adversos con la administración de bevacizumab y al no existir un consenso de la dosis a administrar en pacientes con morbilidad alta, como en este caso, una opción terapéutica efectiva es un esquema personalizado decreciente como el prescrito a este paciente.

REFERENCIAS

1. Thompson AB, Ross DA, Berard P, Figueroa-Bodine J, Livada N, Richer SL. Very low dose bevacizumab for the treatment of pistaxis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Allergy Rhinol* 2014;5:e91-e95.
2. Parambil JG. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Clin Chest Med* 2016;37:513-521.
3. Epperla N, Hocking W. Blessing for the bleeder: Bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Clin Med Res* 2015;13:32-35.
4. Stellar LI. Hereditary Telangiectasis. *N Engl J Med* 1942;226:336-338.
5. Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin JC, Marion D, Guillot E, Decullier E, et al. Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA* 2012;307:948-955.
6. Combariza JF, Oyala VP. Hereditary hemorrhagic telangiectasia Osler Weber Rendu syndrome and management with bevacizumab. *Acta Med Colomb* 2015;40:66-68.
7. Fertoli LF, Lee PL, Lallone L, Barton JC. Intravenous bevacizumab therapy in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia, ENG E137K, alcoholic cirrhosis, and portal hypertension. *Case Rep Gastroenterol* 2017;11:293-304.
8. Lacombe P, Lacout A, Marcy PY, Binsse S, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an overview. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2013;94:835-848.
9. Brinjikji W, Iyer VN, Sorenson T, Lanzino G. Cerebrovascular manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke* 2015;46:3329-3337.
10. Bernabéu C, Blanco FJ, Langa C, Garrido-Martin EM, Botella LM. Involvement of the TGF- β superfamily signalling pathway in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Appl Biomed* 2010;8:169-177.
11. McKusick VA. Telangiectasia, hereditary hemorrhagic, of Rendu, Osler, and Weber; HHT [Internet]. Hamosh A, editor. OMIM. NHGRI; 1986 [cited 2017Sep15]. Available from: <https://www.omim.org/entry/187300>.
12. McDonald J, Wooderchak-Donahue W, VanSant Webb C, Whitehead K, Stevenson DA, Bayrak-Toydemir P et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics and molecular diagnostics in a new era. *Front Genet* 2015;6:1-8.
13. Schelker RC, Barreiros AP, Hart C, Herr W, Jung EM. Macro- and microcirculation patterns of intrahepatic blood flow changes in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *World J Gastroenterol* 2017;23:486-495.
14. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2011;48:73-87.
15. Geisthoff UW, Nguyen HL, Röth A, Seyfert U. How to manage patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Br J Haematol* 2015;171:443-452.
16. Garg N, Khunger M, Gupta A, Kumar N. Optimal management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Blood Med* 2014;5:191-206.
17. Circo S, Gossage JR. Pulmonary vascular complications of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Curr Opin Pulm Med* 2014;20:421-428.
18. Krynytska I, Marushchak M, Mikolenko A, Bob A, Smachylo I, Radetska L et al. Differential diagnosis of hepatopulmonary syndrome (HPS): Portopulmonary hypertension (PPH) and hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *Bosn J Basic Med Sci* 2017; Nov 20;17(4):276-285.
19. Singh S, Swanon KL, Hathcock MA, Kremers WK, Pallanch JF, Krowka MJ et al. Identifying the presence of clinically significant hepatic involvement in hereditary haemorrhagic telangiectasia using a simple clinical scoring index. *J Hepatol* 2014;61:124-131.
20. Kanellopoulou T, Alexopoulou A. Bevacizumab in the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13:1315-1326.
21. Zarrabeitia R, Albiñana V, Salcedo M, Señaris-Gonzalez B, Fernandez-Forcelledo JL, Botella LM. A review on clinical management and pharmacological therapy on hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *Curr Vasc Pharmacol* 2010;8:473-481.
22. Ou G, Galoport C, Enns R. Bevacizumab and gastrointestinal bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *World J Gastrointest Surg* 2016;8:792-795.
23. Azzopardi N, Dupuis-Girod S, Ternant D, Fargeton AE, Ginon I, Faure F et al. Dose - response relationship of bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *MAbs* 2015;7:630-637.



Síndrome de Wellens, equivalente clínico de estenosis coronaria crítica

Wellens' syndrome, clinical equivalent of critical coronary stenosis.

Fernando Iván Vergara-Orduña,¹ Lecky Macedo-Calvillo,² Elizabeth Palacios-Pérez,¹ Miriam Marcela Hernández-Sánchez,¹ Norma Laura Fonseca-Tinoco³

Resumen

El infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST es una indicación urgente de cateterismo cardiaco. El síndrome de Wellens es la inversión persistente de la onda T en las derivaciones V2 y V3 con datos clínicos compatibles con angina; la evidencia de este síndrome indica la oclusión crítica de la coronaria descendente anterior; el tratamiento de elección es el cateterismo cardiaco. Se comunica el caso clínico de un paciente con factores de riesgo cardiovascular, con evidencia de síndrome de Wellens tipo B; el reconocimiento y la adecuada toma de decisiones son críticas en estas circunstancias.

PALABRAS CLAVE: Infarto agudo de miocardio; cateterismo cardiaco; electrocardiograma.

Abstract

Acute myocardial infarction with ST elevation is an urgent indication for cardiac catheterization. Wellens' syndrome is a persistent reversal of the T wave in leads V2 and V3 with clinical presence compatible with angina; the evidence of this syndrome indicates the critical occlusion of the anterior descending coronary artery, with cardiac catheterization being the treatment of choice. We present the clinical case of a patient with cardiovascular risk factors, with evidence of Wellens' syndrome type B. Recognition and proper decision-making are critical in these circumstances.

KEYWORDS: Acute myocardial infarction; Cardiac catheterization; Electrocardiography.

¹ Médico residente de Medicina Interna del sistema de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

² Cardióloga, Intensivista cardiovascular adscrita a la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

³ Pasante en servicio social en la Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

Recibido: enero 2018

Aceptado: marzo 2018

Correspondencia

Fernando Iván Vergara Orduña
motorbreath_86@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Vergara-Orduña FI, Macedo-Calvillo L, Palacios-Pérez E, Hernández-Sánchez MM, Fonseca-Tinoco NL. Síndrome de Wellens, equivalente clínico de estenosis coronaria crítica. Med Int Méx. 2018 julio-agosto;34(4):658-661. DOI: <https://10.24245/mim.v34i4.1887>



ANTECEDENTES

La oclusión coronaria secundaria a aterosclerosis es la principal causa de cardiopatía isquémica en todo el mundo. Entre todas sus manifestaciones, el infarto agudo de miocardio es la principal causa de mortalidad. La oclusión crítica de la coronaria descendente anterior es la causa del síndrome de Wellens, que se caracteriza por cambios electrocardiográficos específicos, principalmente en las derivaciones precordiales.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 56 años de edad, originario y residente de la Ciudad de México, de escolaridad primaria, ocupación barrendero.

Negó antecedentes heredofamiliares de enfermedades cardiovasculares. Antecedentes personales patológicos: tabaquismo positivo desde los 26 años de edad con consumo de 20 cigarrillos por día con índice tabáquico de 30. Padecía diabetes mellitus tipo 2 de 12 años de diagnóstico, negó complicaciones micro o macrovasculares diagnosticadas previamente, en tratamiento con glibenclamida a dosis de 5 mg cada 24 horas con regular apego terapéutico.

Inició su padecimiento con dolor torácico retroesternal de tipo opresivo de intensidad 4/10 sin ninguna irradiación posterior al esfuerzo. Se agregó disnea no especificada de 5 minutos de duración con alivio espontáneo después del reposo; 48 horas después, alrededor de las 19 horas, al encontrarse en reposo, tuvo nuevo evento de dolor torácico de las mismas características comentadas de intensidad 8/10, concomitante con disnea agregada de una hora de duración que remitió al reposo. Negó síntomas neurovegetativos, por lo que decidió acudir por sus propios medios, posterior a la remisión de cuadro anginoso, a una unidad hospitalaria de segundo nivel

para su valoración, donde ingresó al servicio de urgencias a las 21 horas.

En términos clínicos, el paciente de edad aparente similar a la referida, con índice de Glasgow de 15 puntos, adecuada coloración de tegumentos, sin facie característica, mucosas hidratadas, cuello sin datos de ingurgitación yugular, tórax anterior con precordio rítmico sin ruidos agregados, no taquicárdico ni bradicárdico, tórax posterior con ruidos respiratorios con murmullo vesicular diseminado, abdomen asigológico, extremidades íntegras simétricas sin edema, con LLC inmediato.

Durante su ingreso al servicio de urgencias no tenía datos de desaturación, ni datos de inestabilidad hemodinámica, clínicamente asintomático; se determinó troponina I con cifra inicial de 0.37 ng/mL, con aumento a 0.97 ng/mL, con realización de trazo electrocardiográfico de 12 derivaciones, ritmo sinusal, eje eléctrico a 70 grados, con frecuencia cardíaca de 62 latidos por minuto, onda P de 0.04 seg, intervalo PR de 0.16 segundos, sin onda Q patológica, complejo QRS de 0.08 segundos, infradesnivel del punto J de 1 mmvlt a nivel de V1 y V2, con inversión de onda T simétrica a nivel de V1, V2 y V3.

A su ingreso se identificó patrón electrocardiográfico de alto riesgo y síndrome de Wellens tipo B. Se decidió realizar cateterismo cardíaco de urgencia, con los siguientes hallazgos: tronco de coronaria izquierda bifurcado sin lesiones, descendente anterior con lesión en el segmento proximal de 95% con flujo distal TIMI 3, con realización de intervencionismo coronario percutáneo en ese segmento.

DISCUSIÓN

La cardiopata isquémica es la principal causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. El sedentarismo, la obesidad, el tabaquismo, la

hipertensión y la diabetes mellitus se han perfilado como los principales factores de riesgo cardiovascular en la sociedad occidental. Entre los hallazgos diagnósticos en los pacientes con isquemia miocárdica se encuentran las alteraciones electrocardiográficas y la elevación de troponina (**Figura 1**).

El síndrome de Wellens es un síndrome electrocardiográfico descrito inicialmente en 1982 por Zwaan y colaboradores, de un total de 145 pacientes con datos de angina inestable, 18% no mostró alteraciones en el segmento ST ni cambios en el complejo QRS; sin embargo, se encontró inversión de las ondas T de las derivaciones precordiales, esa inversión formaba un ángulo de 90° respecto a la isoeletrica, principalmente a nivel de V2 y V3. A estos pacientes se les realizó un estudio angiográfico para visualización de coronarias que mostró oclusión de la descendente anterior izquierda con oclusión crítica mayor de 90%, con posterior infarto anterior extenso en caso de no realizar intervencionismo coronario (**Figura 2**).



Figura 1. Trazo electrocardiográfico de derivaciones precordiales V1, V2 y V3, con criterios electrocardiográficos de síndrome de Wellens (afección en derivaciones precordiales, sin onda Q, sin alteración del segmento ST, con inversión de la onda T simétrica y profunda).

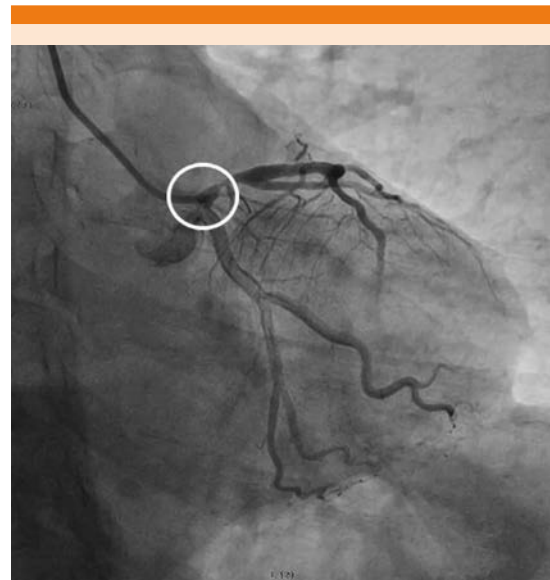


Figura 2. Coronariografía que muestra tronco coronario izquierdo corto bifurcado sin lesiones, descendente anterior con lesión en el segmento proximal de 95% con flujo TIMI 3, circunfleja no dominante sin lesiones, coronaria derecha sin lesiones. En el círculo rojo se observa la lesión estenótica.

Dos subtipos se han identificado plenamente en este síndrome electrocardiográfico. El tipo A en el que se encuentran ondas T bifásicas en las derivaciones precordiales, principalmente en V2 y V3, y el tipo B en el que existen ondas T simétricas profundas a nivel de V2 y V3. Estos subtipos son meramente ilustrativos y no hay diferencias en el pronóstico entre ambos. Aunque las derivaciones clásicas descritas son V2 y V3, los cambios pueden extenderse también al resto de las derivaciones precordiales. Los cambios electrocardiográficos casi siempre están presentes en ausencia de dolor torácico, como es el caso del paciente descrito. Las características completas del síndrome de Wellens son:

- Inversión profunda y simétrica de la onda T a nivel de v2 y V3, ocasionalmente V1, V4, V5 y V6

O, bien:



- Onda T bifásica en V2 y V3 más:
- Segmento ST isoelectrico o ligeramente elevado (< 1 mm)
- Sin onda Q
- Antecedente de angina
- Patrón electrocardiográfico documentado en episodio libre de dolor
- Marcadores cardiacos normales o ligeramente elevados

La clave en el reconocimiento es fundamental para el adecuado tratamiento. Debido a la oclusión casi completa de la descendente anterior, la realización de una prueba de estrés, ya sea prueba de esfuerzo o farmacológica, conlleva riesgo alto de infarto de miocardio manifiesto.

CONCLUSIÓN

El reconocimiento temprano sin retraso terapéutico de este síndrome electrocardiográfico es imperativo para un pronóstico favorable; la no realización de angiografía en 75% se relaciona con infarto de miocardio. La prueba de esfuerzo en estos pacientes está contraindicada debido a la oclusión coronaria crítica.

Se consideró comunicar este caso debido a que no es un síndrome de reconocimiento inmediato,

con algunos reportes de caso descritos nacionales. La importancia es la concientización de médicos de primer y segundo contactos para el adecuado envío a unidades de hemodinamia en caso de observación de ese patrón electrocardiográfico.

BIBLIOGRAFÍA

1. de Zwaan C, Bar FW, Wellens HJJ. Characteristic electrocardiographic pattern indicating a critical stenosis high in left anterior descending coronary artery in patients admitted because of impending myocardial infarction. *Am Heart J* 1982;103:730-736.
2. de Zwaan C, Bar FW, Janssen JH, et al: Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. *Am Heart J* 1989;117:657-665.
3. Balasubramanian K, Balasubramanian R, Subramanian A. A dangerous twist of the "T" wave: A case of Wellens' syndrome. *Australas Med J* 2013;6(3):122-125.
4. Rhinehardt J, et al. Electrocardiographic manifestations of Wellens' syndrome. *Emerg J Emerg Med* 2002;20(7):638-643.
5. Tatli E, et al. Wellens' syndrome: The electrocardiographic finding that is seen as unimportant. *Cardiol J* 2009;16(1):73-75.
6. Morris N, Howard L, et al. BET 1: in patients with suspected acute coronary syndrome, does Wellens' sign on the electrocardiograph identify critical left anterior descending artery stenosis? *Emerg Med J* 2017;April 34(4).
7. Hollar L, Hartness O, Doering T. Recognizing Wellens' syndrome, a warning sign of critical proximal LAD artery stenosis and impending anterior infarction. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2015;5(5):29384.
8. Win Htut Oo SZ, et al. Omnious T-wave inversions: Wellens' síndrome Revisited. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2016;6:32011.



J Enrique Cruz A

Alice Munro

Odio, amistad, noviazgo, amor, matrimonio

Penguin Random House, México 2015

Alice Munro fue la ganadora del Premio Nobel de Literatura 2013, premio hoy visto en controversia por cuestiones extraliterarias. Munro es una escritora canadiense que estudió periodismo y filología inglesa en su país. Exponente del realismo moderno, se ha dedicado a escribir principalmente relatos cortos. Ha sido reconocida ampliamente; sus mayores logros son haber sido finalista del Premio Príncipe de Asturias en 2011 y ganadora del mencionado Premio Nobel de Literatura en 2013, por su maestría en el relato corto y, por cierto, es la primera mujer canadiense en ganar tal reconocimiento.

En esta obra, la autora nos lleva a través de nueve relatos cortos por pasajes cotidianos acerca de las relaciones humanas, particularmente en la

adolescencia, donde los personajes representan los conflictos y emociones propios de la etapa, que se encuentra repleta de confusiones. En cada cuento encontraremos un ambiente tranquilo, apacible, con gran detalle que nos acerca un poco a la trama de cada uno y, aunque de primera instancia cada relato parece no dirigirse a ninguna parte, es en la vivencia de éstos y en la reflexión que cada personaje elabora donde encontraremos los vericuetos psicológicos en los que se ven inmersos los personajes y donde nosotros participamos como testigos.

Una cualidad de los relatos es el detalle con el que describe el entorno y la circunstancia en cada relato, cualidad que envuelve e invita cálidamente a continuar la lectura.

Odio, amistad, noviazgo, amor, matrimonio es una obra que se disfruta tranquila y reflexivamente.

Manuel Ramiro H

Leonardo Padura

La transparencia del tiempo

Tusquets. México 2018

Un nuevo libro de Padura. El más reciente de la saga de Conde, el expolicía, convertido en investigador privado y sobreviviente a través de mil oficios. Es una novela policiaca, pero quizá su mayor valor estribé en la descripción del ambiente de La Habana de 2014, año en que la novela se desarrolla. Nuevamente, como sucede en *Los Herejes* y en alguna otra obra

de la serie del inspector Conde, el *thriller* tiene como centro el robo, la pérdida de una obra de arte, en esta ocasión religiosa. Algunos de los detractores de Conde critican su eficiencia, pero esta vez también concluye exitosamente el caso, aunque es cierto que deja en el camino varios muertos y que *La Virgen*, la obra sustraída, no regresa a su dueño de los últimos años, sino que queda en suspense y no se sabe si regresará a España, queda en patrimonio cubano o se la devuelven a Bobby, el oscuro último propietario que, por cierto, también había sido compañero



en el preuniversitario, lo mismo que “el flaco”, “el conejo”, Tamara y varios de los personajes de las novelas de Padura. Sus relatos acerca del origen de la pieza religiosa unos 400 años atrás, historia de los Templarios incluida y otros casi 80 años antes, durante la Guerra Civil Española, que es cuando *La Virgen* llega a Cuba, resultan muy interesantes porque están muy bien documentados y, como toda la novela, muy bien escritos. El valor central de la obra es que la escritura es excelente, el manejo del lenguaje y los tiempos es magistral.

Pero decíamos que lo que resulta más sorprendente es la descripción de la vida en La Habana en un tiempo tan reciente como 2014. El desencanto de la mayoría de sus habitantes es descrito de forma muy precisa, los cambios sociales son notables, la mayor parte de las miserias persisten,

aunque se han desarrollado grupos sociales aún más miserables que los que ya existían y que siguen existiendo, aunque han surgido individuos que viven y disfrutan los privilegios que se han desarrollado ante los cambios surgidos en la sociedad cubana. Usufructúan los beneficios y explotan las economías y las esperanzas del resto, a pesar de todo, la posibilidad de salir hacia Miami sigue siendo una meta, un sueño para la mayoría inalcanzable, en tanto viven en un medio empobrecido económica, social, anímica y culturalmente.

Las novelas de Padura me siguen sorprendiendo, primero por lo interesante de sus argumentos, lo maravillosamente escritas, pero sobre todo porque le permitan escribirlas desde dentro de Cuba misma, otros por menos son reprimidos.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Normas para autores

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15) y se ajustan a las siguientes normas:

1. Los artículos deben enviarse vía electrónica mediante el sistema de gestión OJS (Open Journal System) Nieto Editores de la Revista Medicina Interna de México, junto con el formato de cesión de derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Solo debe ingresar a: www.revisionporpares.com, registrarse y seguir paso a paso para cargar sus archivos, que serán evaluados por pares. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal agregando una copia al editor Manuel Ramiro H a: manuel.ramiroh@gmail.com.
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen estructurado, *abstract*, introducción, material y método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
3. La extensión máxima de los originales será de 15 cuartillas, de los casos clínicos 8 cuartillas y cuatro figuras o cuadros. Las revisiones no excederán de 15 cuartillas. En la primera página figurará el título completo del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres de los autores, servicios o departamentos e institución (es) a las que pertenecen y están relacionadas con la investigación y la dirección del primer autor. Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con números arábigos en superíndice. Las descripciones serán las actuales y relacionadas con la investigación. Se excluye la pertenencia a empresas y sociedades anónimas.
4. Todo material gráfico (figuras) deberá enviarse en diapositivas, en color o blanco y negro, nítidas y bien definidas. En el marco de cada diapositiva se anotará, con tinta, la palabra clave que identifique el trabajo, el número de la ilustración, apellido del primer autor y con una flecha se indicará cuál es la parte superior de la figura. Si la diapositiva incluyera material previamente publicado, deberá acompañarse de la autorización escrita del titular de los derechos de autor. Forzosamente deben citarse en el texto.
5. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y enviarlas en archivos adjuntos.
6. Los cuadros (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
7. Tipo de artículos: la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor.
8. **Resumen.** La segunda hoja incluirá el resumen, de no más de 250 palabras y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes.

Al final del resumen proporcionará de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.

9. **Abstract.** Es una traducción correcta del resumen al inglés.
10. **Texto.** Deberá contener: antecedentes, material y método, resultados y discusión, si se tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
 - a) **Antecedentes.** Expresé brevemente el propósito del artículo. Resuma el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
 - b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.
 - c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
 - d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
 - e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse



como Medicina Interna de México Volumen 31, Núm. 3, mayo-junio, 2015 www.nietoeditores.com.mx "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y col. (en caso de autores nacionales) o et al. (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará Suppl X entre el volumen y la página inicial.

La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:

Torres BG, García RE, Robles DG, Domínguez G, y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992;57:226-229.

Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:

Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;120-129.

Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.

11. **Transmisión de los derechos de autor.** Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: "El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación".

Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

Medicina Interna de México se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido. Los artículos y toda correspondencia relacionada con esta publicación pueden dirigirse al e-mail: articulos@nietoeditores.com.mx

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA.

THIOCTACID® 600 HR

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA.

Ácido Tióctico

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN.

Tabletas

Cada TABLETA contiene:
Ácido Tióctico: 600 mg
Excipiente cdp 1 tableta

Thioctacid® 600 HR

Acido Tiocico



4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS. Thioctacid® 600 HR está indicado para el tratamiento etiopatogénico y sintomático de la polineuropatía diabética periférica (sensitivo-motora). El Ácido Tióctico tiene como propiedad principal ser un regulador metabólico, un antioxidante natural, un inhibidor de radicales y actuar como coenzima en los complejos multienzimáticos mitocondriales. **PROPIEDADES.** El Ácido Tióctico es una sustancia natural del organismo que posee actividad biológica en el metabolismo energético a nivel de la mitocondria. Tiene función como coenzima en los complejos piruvato deshidrogenasa, α -cetoglutarato deshidrogenasa y en las ramas de las cadenas del complejo del ácido α -ceto deshidrogenasa. La deficiencia del Ácido Tióctico o su bloqueo, que ocurre en diversas intoxicaciones o trastornos metabólicos, producen concentraciones patológicamente elevadas de ciertos productos de degradación, tales como cuerpos cetónicos. Esta situación modifica el metabolismo oxidativo (glucólisis aeróbica) de las siguientes dos maneras: 1. El piruvato, producto de la degradación de los carbohidratos y ciertos aminoácidos, solo puede ser gradualmente integrado al ciclo del ácido cítrico a través del complejo piruvato deshidrogenasa. 2. La conversión gradual del complejo α -cetoglutarato deshidrogenasa disminuye la velocidad de todas las reacciones de los ciclos cítricos impidiendo el funcionamiento de la cadena respiratoria. El Ácido Tióctico es también un potente antioxidante. Puede neutralizar una gran variedad de diferentes radicales libres los cuales dañan las células. El Ácido Tióctico es un miembro importante de la red de antioxidantes, que consisten de Vitamina E, ascorbato y glutatión. Así mismo, tiene la propiedad de regenerar algunos antioxidantes como el glutatión. **5. FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS.** **Farmacodinamia.** La hiperglucemia ocasionada por la diabetes Mellitus ocasiona acumulación de glucosa en la matriz de las proteínas de los vasos sanguíneos y formación de "productos finales avanzados de la glucosilación no enzimática". Este proceso lleva a la reducción del flujo sanguíneo endoneural e hipoxia/isquemia endoneural, que está asociada con incremento en la producción de radicales libres de oxígeno que dañan al nervio periférico. Así mismo, se ha observado el agotamiento de antioxidantes como el glutatión en el nervio periférico. En investigaciones realizadas en ratas, se encontró que el Ácido Tióctico interactúa con los procesos bioquímicos en la neuropatía diabética inducida por Estreptozotocina, al mejorar el flujo sanguíneo endoneural incrementando el nivel antioxidante fisiológico del glutatión; y como antioxidante, reduce los radicales libres de oxígeno en el nervio del paciente diabético. Como cofactor metabólico, el Ácido Tióctico mejora la utilización de la glucosa y los niveles de energía (fosfato de creatinina) en el nervio periférico. Estos efectos fisiopatológicos del Ácido Tióctico llevan a mejorar la función nerviosa, que fue evaluada por la medición electrofisiológica de la velocidad de conducción sensitivomotora del nervio. Estos resultados indican que la función sensorial y la sintomatología en los nervios periféricos pueden ser mejorados por el Ácido Tióctico. Esto se relaciona con mejoramiento en el cuadro clínico de la polineuropatía diabética que consiste de síntomas neuropáticos como son parestesia, ardor, prurito, entumecimiento y formicación. Experimentalmente, se observó que el Ácido Tióctico mejora la utilización de glucosa. Se asemeja a la insulina durante la activación de la captura de glucosa por nervio, músculo y células adiposas vía fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K). **Farmacocinética.** Después de la administración intravenosa de Thioctacid® 600 T, la vida media plasmática del Ácido Tióctico es de aproximadamente 25 min y la depuración plasmática total es de 9 - 13 ml/min/kg. Al final de un periodo de infusión de 12 minutos de 600 mg, se encontraron niveles plasmáticos de 47 μ g/ml aproximadamente. Después de la administración de Thioctacid® 600 HR por vía oral en humanos, el Ácido Tióctico es rápidamente absorbido. Debido a la rápida distribución en tejidos, la vida media plasmática del Ácido Tióctico en humanos es de 25 minutos aproximadamente. En la administración de 600 mg de Ácido Tióctico por vía oral se encontraron concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 4 μ g/ml después de 30 minutos. En estudios pre-clínicos realizados en animales (ratas y perros), se usaron marcadores radioactivos para demostrar la vía de eliminación predominantemente renal, de un 80-90%, específicamente, en la forma de metabolitos. En humanos, sólo pequeñas cantidades de la sustancia inactiva es recuperada en la orina. Durante la biotransformación, la forma oxidada del Ácido Tióctico (puentes disulfuro en la molécula) se intercambia por la forma reducida dihidratada con dos grupos tiol (sulfhidrilo) libres, predominantemente por vía del acortamiento oxidativo de las cadenas laterales (p-oxidación) y/o por S-metilación de los tioles correspondientes. Ambos compuestos, en especial la forma dihidratada, tienen importantes efectos antitóxicos. Protegen a la célula de la acción nociva de los metales pesados y de los radicales libres que se producen del metabolismo intermedio o durante la degradación de sustancias exógenas no naturales. **6. CONTRAINDICACIONES** Thioctacid® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Ácido Tióctico o cualquiera de los componentes de la formulación. Niños y adolescentes. No se cuenta con información clínica disponible para la administración en niños y adolescentes. Por tanto, el producto no deberá ser usado en estos grupos de edad. **7. PRECAUCIONES GENERALES Advertencias y precauciones especiales para su uso.** El consumo regular de alcohol representa un factor de riesgo significativo para la ocurrencia y progresión de los cuadros clínicos de neuropatía, y puede interferir con el tratamiento. Se recomienda que los pacientes con polineuropatía diabética se abstengan del consumo de alcohol, tanto como sea posible. Esto mismo aplica a los periodos inter-tratamiento. **8. PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA** Estudios en toxicología de la reproducción no indican influencia del producto en la fertilidad o el desarrollo embrionario temprano. No hay datos del paso del Ácido Tióctico a la leche materna. De acuerdo con los principios generales con relación a la administración de medicamentos, Thioctacid® 600 HR y Thioctacid® 600 T, sólo podrán ser utilizados en mujeres embarazadas o lactando después de una cuidadosa evaluación riesgo - beneficio. **9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS** Durante la administración de Thioctacid®, la glucemia puede disminuir debido al mejoramiento en la utilización de glucosa. En estos casos se han descrito síntomas que asemejan hipoglucemia, incluyendo mareo, diaforesis, cefalea y alteraciones visuales. En casos muy raros (<0.01%), síntomas gastrointestinales, ej. Náusea, vómito, dolor gástrico o intestinal así como diarrea. Así mismo, se pueden observar reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupciones de la piel, urticaria y prurito. En casos muy raros, después de la administración oral, se ha reportado pérdida temporal del sentido del gusto. **10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO**

GÉNERO Debido a que el efecto hipoglucemiante de la insulina o hipoglucemiantes orales puede ser intensificado, se recomienda el monitoreo regular de la glucemia, particularmente al inicio del tratamiento con Thioctacid®. En casos aislados, podrá ser necesario reducir la dosis de insulina o de hipoglucemiantes orales a fin de evitar los síntomas de hipoglucemia. El efecto terapéutico del Cisplatino puede ser reducido si Thioctacid® (600 HR o 600 T) es administrado concomitantemente. El Ácido Tióctico es un quelante de metales. Para consideraciones fundamentales, Thioctacid® 600 HR no deberá ser administrado concomitantemente con compuestos metálicos (p.e. productos con hierro, magnesio o productos lácteos, debido al contenido de Calcio) Thioctacid® 600 HR debe ser tomado 30 minutos antes de los alimentos y se deberá evitar la ingesta de estos productos con Thioctacid® 600 HR (2 horas antes y 4 después). **11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE LABORATORIO** No se ha detectado ninguna alteración relacionada con la administración de Ácido Tióctico. **12. PRECAUCIÓN Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD** Información de seguridad pre-clínica Toxicidad aguda y crónica. El perfil de toxicidad se caracteriza por síntomas que igualmente afectan al sistema nervioso central y vegetativo (Ver sobredosisificación e ingesta accidental). Después de la administración repetida, se encontró que el hígado y el riñón son los órganos blanco. **Mutagénesis y carcinogénesis.** Las investigaciones del potencial mutagénico no demostraron alguna forma de mutación genética o cromosómica. Un estudio de carcinogénesis con la administración oral en ratas, no reveló potencial oncogénico del Ácido Tióctico. Un estudio sobre el efecto promotor de tumores del Ácido Tióctico en relación con el carcinógeno N-nitroso-dimetilamina (NDEA) produjo resultados negativos. **Toxicidad de la reproducción.** El Ácido Tióctico no influye en la fertilidad y/o en el desarrollo embrionario temprano de las ratas a la dosis máxima de 68.1 mg/ kg. Después de la inyección intravenosa en conejos no se encontraron malformaciones por arriba del rango de toxicidad materna. **13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN Thioctacid 600® HR. - ORAL** Dependiendo de la severidad del cuadro clínico, una tableta de Thioctacid® 600 HR cada 12 ó 24 horas, aproximadamente 30 minutos antes de los alimentos. En casos de síntomas severos de polineuropatía diabética periférica (sensomotora) se recomienda iniciar el tratamiento con la terapia parenteral. Thioctacid® 600 HR deberá ser tragado por completo con suficiente líquido y con el estómago vacío. El consumo concomitante de alimentos puede reducir la absorción del Ácido Tióctico. Por tanto, es recomendable tomar la dosis completa diaria media hora antes del desayuno, especialmente en pacientes que muestran tiempo de vaciado gástrico prolongado. **DURACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN** Debido a que la neuropatía diabética es una enfermedad crónica, podría ser necesario tomar Thioctacid® 600 HR como tratamiento a largo plazo. El médico tratante decidirá la duración del tratamiento en cada caso individual. Resultados clínicos en pacientes con polineuropatía diabética establecen que es recomendable la administración de Thioctacid® 600 HR durante, por lo menos, 3 meses. **DURACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN** Para el tratamiento de la polineuropatía diabética es indispensable el control óptimo de la enfermedad. Basados en los datos disponibles, el tratamiento con Thioctacid® 600 T deberá iniciarse por vía intravenosa en infusión continua con solución salina fisiológica 0.9%. El tratamiento inicial deberá durar cuando menos 3 semanas, recomendándose extenderse hasta 4 semanas para lograr mejores resultados. La ventaja de iniciar el tratamiento con Thioctacid® 600 T por vía intravenosa es lograr, en un periodo corto de tiempo, una remisión adecuada de la sintomatología de los pacientes. En el caso de que no sea posible la utilización intravenosa de Thioctacid® 600 T, se recomienda la utilización de Thioctacid® 600 HR a la dosis de 600 mg tres veces al día[®], media hora antes de cada alimento hasta completar el esquema terapéutico inicialmente propuesto 3-4 semanas. Posteriormente continuar el tratamiento con Thioctacid® 600 HR cada 12 horas durante 90 días. (2) K.J. Ruhnau, HP et al. Effects of a 3 week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. British Diabetic Association. Diabetic Medicine. 1999; 16:1040-1043. **14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL** Después de la administración accidental o premeditada de dosis orales entre 10 y 40 g de Ácido Tióctico junto con alcohol, se han observado serios signos de intoxicación que en ocasiones pueden provocar la muerte. Los signos clínicos de intoxicación se pueden manifestar inicialmente en la forma de agitación psicomotriz o pérdida de la conciencia. El curso de la intoxicación es típicamente acompañada de convulsiones generalizadas y desarrollo de acidosis láctica. Así mismo, se han descrito las consecuencias de la intoxicación con dosis altas de Ácido Tióctico, entre ellas: hipoglucemia, estado de choque, rhabdomiólisis, hemólisis, coagulación intravascular diseminada (CID), depresión de médula ósea y falla orgánica múltiple. **Medidas terapéuticas en casos de intoxicación.** Si existe sospecha de intoxicación con Thioctacid® 600 HR (ej. > 10 tabletas de 600 mg en adultos y > 50 mg/kg por peso corporal en niños) se requiere la hospitalización inmediata así como el inicio de las medidas terapéuticas generales para los casos de intoxicación (ej. Inducción de vómito, lavado gástrico, uso de carbón activado, etc.) El tratamiento de las convulsiones generalizadas, acidosis láctica y otras consecuencias de la intoxicación que amenacen la vida deberán ser orientadas a los principios de la terapia intensiva moderna y podrán ser sintomáticos. A la fecha, los beneficios de la hemodiálisis, hemoperfusión o técnicas de hemofiltración a fin de acelerar la eliminación del Ácido Tióctico no han sido confirmados.

15. PRESENTACIONES

Caja con frasco con 30 tabletas.

16. RECOMENDACIONES DE ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 25° C y en un lugar seco. Protéjase de la luz.

17. LEYENDAS DE PROTECCION

Su venta requiere receta médica. Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO.

Hecho en Alemania por:
MEDA Manufacturing GmbH
Neurather Ring 1
51063 Koln
Alemania

Para:
MEDA Pharma GmbH & Co. KG.
Benzstrasse 1,
61352 Bad Homburg
Alemania

Distribuido por:
Bayer de México, S.A. de C.V.
Carr. México-Toluca Km 52.5
C.P. 52000, Lerma, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SSA
Reg. No. 594M2004 SSA IV

Lunarium

Bromuro de pinaverio / Dimeticona.

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN Cápsulas.

Cada cápsula de gelatina blanda contiene:

Bromuro de pinaverio micronizado..... 100 mg

Dimeticona equivalente a..... 300 mg

de dimeticona

Excipiente cbp..... 1 cápsula

INDICACIONES TERAPÉUTICAS Primer bromuro de pinaverio micronizado combinado con dimeticona indicado en el tratamiento integral del síndrome del intestino irritable (SII) por su triple mecanismo de acción: antiespasmódico, regulador del tránsito intestinal y antiflatulento. El tamaño de sus partículas (10-20 µm) permite una mejor permeación de las capas musculares del intestino. La combinación mejora el control de la hipersensibilidad intestinal como los trastornos motores del SII. Indicado en el síndrome de intestino irritable (colitis) en cualquiera de sus subtipos de acuerdo a los criterios de Roma III (estreñimiento predominante, diarrea predominante, mixto y no clasificable), colitis nerviosa. Indicado también en las distonías intestinales inespecíficas de la motilidad intestinal y otros padecimientos funcionales que cursan con flatulencia, dolor y distensión abdominal postprandial. **CONTRAINDICACIONES** Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. **PRECAUCIONES GENERALES** Ninguna. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA** Tanto el bromuro de pinaverio como la dimeticona son principios activos de acción tóxica pobremente absorbidos a la circulación sistémica. Hasta el momento son escasos los datos disponibles sobre el uso de esta combinación durante el embarazo y lactancia. Queda bajo la responsabilidad del médico su prescripción.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS El bromuro de pinaverio, por su efecto local, presenta baja incidencia de reacciones secundarias. Sin embargo, en algunas personas sensibles puede presentarse prurito, rash y náusea. Por su parte, a la fecha no se han reportado reacciones secundarias y adversas debidas a la administración de dimeticona.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO No se han reportado a la fecha interacciones medicamentosas para el bromuro de pinaverio ni la dimeticona. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD** No se han encontrado datos potenciales de carcinogenicidad, mutagenicidad o fertilidad tanto para bromuro de pinaverio como para dimeticona. **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN** Oral. Una cápsula tres veces al día durante la fase aguda. Una cápsula dos veces al día durante la fase de mantenimiento. Es recomendable que las cápsulas se tomen con un vaso de agua 10 a 15 minutos antes de los alimentos.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL No se han obtenido datos de toxicidad para bromuro de pinaverio ni para dimeticona en estudios toxicológicos. **PRESENTACIONES** Caja con 14, 28, 42 ó 56 cápsulas. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. Contiene colorante Azul No.1 que puede producir reacciones alérgicas. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx **LABORATORIO Italmex**, S.A. Calzada de Tlalpan No. 3218 Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850, Deleg. Coyoacán, D.F. México. **REGISTRO** Reg. No. 425M2014 SSA IV IPP No. 143300404M0081 © Marca registrada

Aviso No. 153300202C2849 SSA.

1 Ramos-Troche JM, Gómez-Escudero D, Nogueira-de Rojas JR, et al. Tratamiento farmacológico del síndrome de intestino irritable: revisión crítica. Rev Gastroenterol Mex 2010; 75(1):42-66.

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Fórmula: Cada tableta contiene:

Fenitoína sódica..... 100 mg

Excipiente cbp..... 1 tableta

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Anticonvulsivante.

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

CONTRAINDICACIONES

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

PRECAUCIONES GENERALES

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

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

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

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

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

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

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

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

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

Los antidepresivos tricíclicos pueden precipitar ataques epilépticos.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

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

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

Oral.

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

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

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

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

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

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

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

PRESENTACIONES

Caja con 50 o 100 tabletas.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

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

LABORATORIO

ITALMEX, S. A.

Calzada de Tlalpan No. 3218

Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850,

Deleg. Coyoacán, D.F. México.

REGISTRO

Reg. No. 54346 SSA IV

© Marca Registrada

IPP No. 14330023AI0006



BIBLIOGRAFÍA:

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

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

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

Gantena®



Gantena

Tabletas. Hipocolesterolémicas. Rosuvastatina

Forma farmacéutica y formulación: Cada tableta contiene: Rosuvastatina cálcica equivalente a 10 mg de rosuvastatina. Excipiente, c.b.p. 1 tableta. Rosuvastatina cálcica equivalente a 20 mg de rosuvastatina. Excipiente, c.b.p. 1 tableta. **Indicaciones terapéuticas:** Gantena está indicado en pacientes con hipercolesterolemia primaria, dislipidemia mixta, hipertriglicéidemia aislada (incluyendo Fredrickson Tipo IIIa, IIIb y IV a hipercolesterolemia familiar heterocigótica), como coadyuvante cuando sea inadecuada la respuesta a la dieta y el ejercicio. Gantena reduce el colesterol-LDL (C-LDL) elevado, colesterol y triglicéridos totales y aumenta el colesterol-HDL (C-HDL). Gantena disminuye también: ApoB, colesterol no HDL, colesterol-VLDL, VLDL-TG, así como los índices C-LDL/C-HDL, colesterol total/C-HDL, C-no HDL/C-HDL, ApoB/ApoA-1 e incrementa la ApoA-1. **Contraindicaciones:** Gantena está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la fórmula, enfermedad hepática activa, embarazo, lactancia y en mujeres con potencial de concebir que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados. **Precauciones generales:** Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Gantena debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades excesivas de alcohol y/o que tengan una historia de enfermedad hepática, miopía no complicada y miopía en pacientes tratados con Gantena 10-40 mg. Deben medirse los niveles de CK en aquellos pacientes que desarrollen cualquier signo o síntoma sugerente de miopía. La administración de Gantena debe suspenderse si los niveles de CK son considerablemente elevados ($> 10 \times$ ULN) o si se diagnostica o sospecha miopía, se ha observado mayor incidencia de miopía y miopía en pacientes que han recibido otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con ciclosporina, derivados de ácido fibrótico, incluyendo gemfibrozil, ácido nicotínico, antimicóticos azoles y antibióticos macrólidos. Gantena debe suspenderse temporalmente en cualquier paciente con una condición aguda sugerente de miopía o con predisposición a desarrollar insuficiencia renal secundaria a rhabdomiólisis (por ejemplo, sepsis, hipotensión, cirugía mayor, traumatismos, trastornos metabólicos graves, alteraciones endocrinas y electroclínicas o convulsiones no controladas). **Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:** No se administre durante el embarazo y la lactancia. **Reacciones secundarias y adversas:** Gantena es generalmente bien tolerado. Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones medicamentosas adversas tiende a aumentar con dosis mayores. Los eventos adversos observados son leves y transitorios. Comunes ($> 1/100$ - $< 1/10$): cefalea, mialgia, astenia, estreñimiento, mareo, náuseas, dolor abdominal. Raras ($> 1/10,000$ - $< 1/1,000$): miopía. Se han reportado casos raros de rhabdomiólisis en sujetos que recibieron rosuvastatina 80 mg en estudios de investigación clínica, los cuales se asociaron ocasionalmente con deterioro de la función renal. Todos los casos mejoraron al suspender la terapia. **Interacciones medicamentosas y de otro género:** Warfarina: la farmacocinética de warfarina no se afecta considerablemente después de la coadministración con Gantena. Sin embargo, al igual que otros inhibidores de HMG-CoA reductasa, la coadministración de Gantena y warfarina puede dar como resultado un aumento en INR (International Normalized Ranges) o tiempos de coagulación, en comparación con warfarina sola. En pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K, se recomienda el monitoreo de INR, tanto al inicio como al término de la terapia con Gantena o después de un ajuste de la dosis. Ciclosporina: la coadministración de Gantena con ciclosporina dio como resultado cambios no significativos en la concentración plasmática de ciclosporina. Sin embargo, el ABC en estado estable de rosuvastatina aumentó hasta 7 veces más que lo observado en voluntarios sanos que recibieron la misma dosis. Para el rango de dosis de Gantena de 10-40 mg no se recomendó esta combinación. Gemfibrozil: el uso concomitante de Gantena y gemfibrozil dio como resultado un aumento de 2 veces en C_{max} y ABC de rosuvastatina. Los pacientes que reciben esta combinación deben iniciar la terapia con Gantena 10 mg una vez al día y no deben exceder una dosis de 20 mg una vez al día. Anticídicos: La administración simultánea de Gantena con una suspensión anticídica que contenga hidróxido de aluminio y magnesio da como resultado una disminución en la concentración plasmática de rosuvastatina aproximadamente 50%. Este efecto se mitiga cuando el anticídico se administró 2 horas después de Gantena. Erizmas del oído externo PASO: los datos in vitro e in vivo indican que la rosuvastatina no tiene interacciones con el olocomoro PASO clínicamente significativas. **Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:** Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para humanos con base en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad con dosis repetidas, toxicidad genética, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva. **Dosis y vía de administración:** Se recomienda Gantena en un rango de dosis de 10 - 40 mg por vía oral una vez al día, pudiendo administrarse a cualquier hora del día con o sin alimentos. Sin embargo, si se requiere, puede hacerse ajuste de la dosis después de 2 semanas. Para pacientes con hipercolesterolemia severa (incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica), hipercolesterolemia familiar homocigótica puede considerarse una dosis inicial de 20 mg. Para pacientes con insuficiencia renal severa, la dosis de Gantena no debe exceder de 10 mg al día. En pacientes con insuficiencia hepática severa deben iniciar una terapia con Gantena de 10 mg. Se ha observado mayor concentración plasmática de rosuvastatina, por lo que debe valorarse cuidadosamente el uso de dosis mayores de 10 mg. La experiencia en niños es limitada (8 años de edad en adelante), con hipercolesterolemia familiar heterocigótica. **Manifestaciones y manejo de la sobredosis o ingesta accidental:** Hasta el momento no se ha reportado, sin embargo debe tratarse al paciente de manera sintomática y medidas generales. **Presentaciones:** Caja con 30 tabletas de 10 mg. Caja con 30 tabletas de 20 mg. **Legendas de protección:** No se use en el embarazo ni en la lactancia. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Literatura exclusiva para médicos. Hecho en México por: Laboratorios Senosiain S.A. de C.V. Camino a San Luis Rey No. 221, Ej. Hacienda Santa Rita, CP 38137 Celaya, Guanajuato México.

Registro No. 193M2014 SSA IV

No. de entrada: 173300202C2341

Cetus

Senosiain

Italdermol® G

Triticum vulgare y Gentamicina

ITALDERMOL® G

Triticum vulgare y Gentamicina

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada 100 g de crema contienen:

Extracto acuoso de *Triticum vulgare* 15 g

Sulfato de Gentamicina equivalente a 100 mg

de Gentamicina

Excipiente, c.b.p. 100 g

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Italdermol® G es un cicatrizante asociado a un antibiótico aminoglucósido, recomendado en heridas de la piel que requieran estimulación de los procesos de epitelización y cicatrización, que cursen con infección o sospecha de la misma. También se encuentra indicado en: abrasiones, quemaduras, escoriaciones, heridas quirúrgicas dehiscentes o con cicatrización retardada; cierre de heridas por segunda intención, úlceras varicosas y úlceras por decúbito. **CONTRAINDICACIONES** Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula. No debe sustituir al tratamiento específico de heridas y quemaduras complicadas. No se administre en quemaduras de tercer grado o en aquellas cuya superficie corporal sea $> 20\%$.

PRECAUCIONES GENERALES

El uso prolongado de productos de aplicación cutánea, pueden ocasionar dermatitis atópica. El uso de antibióticos tópicos ocasionalmente puede causar el crecimiento de microorganismos oportunistas. Si se desarrolla superinfección, el tratamiento debe ser suspendido e iniciar la terapia pertinente. En caso de uso en superficies corporales extensas, especialmente durante periodos prolongados y en presencia de lesiones con pérdida de continuidad de la piel, se recomienda ser cauteloso, particularmente en poblaciones especiales como pediátrica y en mujeres durante el embarazo. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA** La seguridad de Italdermol® G no ha sido probada en mujeres embarazadas, ver precauciones generales. No se recomienda su uso durante la lactancia. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS** Puede ocurrir hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, que se manifiesta por irritación transitoria (eritema y prurito), usualmente no requiere la suspensión del tratamiento y cederán después de finalizado éste. El uso prolongado y excesivo de gentamicina tópica puede conducir al crecimiento de microorganismos oportunistas y bacterias no susceptibles. **INTERACCIONES**

MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se conocen a la fecha. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD** Ninguna. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN** Tópica. Después de hacer un desbridamiento y limpieza de la herida, aplicar una capa delgada de crema sobre la misma dos veces al día, se recomienda cubrir el área con una gasa estéril. La duración del tratamiento se determinará de acuerdo a la respuesta clínica, pudiendo ser de hasta 28 días. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL** No se han reportado casos de ingesta accidental. La gentamicina no se absorbe por vía gastrointestinal. Una sobredosificación tópica única no deberá producir síntomas. **PRESENTACIONES** Caja con tubo con 10g, 30g ó 50g. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN** Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Este producto no es para uso oftálmico. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx **LABORATORIO**

Italmex, S.A. Calzada de Tlalpan No. 3218, Col. Santa Úrsula

Coapa C.P. 04850, Deleg. Coyoacán, D.F. México.

REGISTRO Reg. No. 279M2009 SSA IV. Clave IPP No. 14330023A10162. *Marca Registrada.

Vontrol®

Clorhidrato de Difenidol

VONTROL® Difenidol Inyectable. INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA I.P.R. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION: Cada inyectable contiene: Clorhidrato de difenidol, equivalente a...40 mg de difenidol base. Vehículo ctp... 2 ml. **INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Prevención y control de náuseas y vómito. VONTROL está indicado para prevenir y controlar náuseas y vómitos causados por enfermedades que afectan riñones, hígado, vesícula biliar y tracto gastrointestinal; alteraciones laberínticas, neoplasias malignas, radioterapia, agentes emetizantes (medicamentos, intoxicación alimenticia), estudios postquirúrgicos, enfermedad del movimiento. **Prevención y control del vértigo.** VONTROL está indicado para la prevención y control del vértigo periférico como el de la enfermedad de Ménière, laberintitis, otitis media, cirugía del oído medio e interno, trauma al aparato vestibular. VONTROL puede ser útil para el control del vértigo central en casos como: insuficiencia de la arteria basilar vertebral, ciertos accidentes cerebro-vasculares y sus secuelas, y trauma que involucre al sistema nervioso central. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al medicamento. La anuria es una contraindicación (ya que aproximadamente el 90% del medicamento se excreta en la orina; cuando disminuye el funcionamiento renal se puede acumular sistémicamente). Embarazo y Glaucoma. **PRECAUCIONES GENERALES:** La acción antiemética de difenidol puede enmascarar los signos de sobredosis de las drogas (por ejemplo, digital) o puede oscurecer el diagnóstico de condiciones tales como la obstrucción intestinal y tumores cerebrales. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Su uso durante el embarazo y la lactancia, debe ser cuidadosamente valorado, soportando los beneficios potenciales del medicamento contra los posibles riesgos para la madre y el producto. El difenidol no está indicado en náusea y vómito del embarazo ya que no se ha establecido el valor terapéutico y la seguridad en esta indicación. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Se ha informado de alucinaciones auditivas y visuales, desorientación y confusión mental. Aunque raro, puede ocurrir adormecimiento, sobreestimulación, depresión, alteraciones del sueño, boca seca, irritación gastrointestinal (náuseas o indigestión) o visión borrosa. Algunas veces puede ocurrir mareo, rash cutáneo, malestar general y cefalea. Se ha reportado ligera ictericia de relación dudosa al uso de difenidol. En algunos pacientes se ha informado una caída leve, transitoria de la presión sistólica y diastólica hasta de 15-20 mmHg (aún dentro de límites normales) después del empleo parenteral de difenidol. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** El efecto antiemético de VONTROL puede enmascarar signos de sobredosis de medicamentos (por ejemplo digital) o puede oscurecer el diagnóstico de trastornos como obstrucción intestinal o tumor cerebral. VONTROL tiene una acción central débil de agente anticolinérgico semejante a cuando se han usado en el tratamiento, agentes como atropina y escopolamina. Estas reacciones pueden ocurrir dentro de los tres días posteriores al inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente al suspender el medicamento. Por tanto, VONTROL no puede usarse con medicamentos anticolinérgicos, ni en pacientes hipersensibles a estos productos. Se debe suspender el medicamento inmediatamente si tales síntomas ocurren. No debe indicarse la administración intravenosa a personas con antecedentes de tiquidación sinusal porque este procedimiento puede precipitar un ataque en tales pacientes. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios de toxicidad, teratogénesis y de reproducción no han demostrado alteraciones o efectos relacionados con el medicamento. **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** **Via de administración:** Intravenosa, intramuscular. **Dosis para ADULTOS** en náuseas, vómito y vértigo: Inyección intramuscular. Aplicar 1 a 2 ml (20-40 mg) IM profunda. Si los síntomas persisten se puede aplicar otro ml una hora después. Posteriormente, aplicar 1 a 2 ml cada 4 horas si fuera necesario. Inyección intravenosa (pacientes hospitalizados). Aplicar directamente o en la venoclisis 1 ml (20 mg). Si los síntomas persisten, se puede aplicar otro ml una hora después. Posteriormente se deberá cambiar a la vía oral o intramuscular. La dosis total en 24 horas no deberá exceder de 300 mg. No se recomienda la administración subcutánea. Debe tenerse cuidado para evitar la infiltración subcutánea o perivascular. **NOTA:** VONTROL no se recomienda para niños menores de 6 meses de edad. No se recomienda la administración intravenosa o subcutánea a niños de cualquier edad. **Dosis PEDIATRICA** para náuseas y vómito: La dosis en niños se calcula mejor por peso corporal a 0.5 mg/kg de peso por vía intramuscular. Normalmente, en los niños no debe administrarse con una frecuencia menor de 4 horas. Sin embargo, si persisten los síntomas después de la primera dosis se puede repetir una dosis oral después de una hora. De ahí en adelante la dosis será administrada cada 4 horas según sea necesario. La dosis total en 24 horas no deberá exceder de 5 mg/kg de peso, por vía oral. **SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** En caso de sobredosis, el paciente debe ser manejado de acuerdo a sus síntomas. El tratamiento es esencialmente de sostén con mantenimiento de la presión sanguínea y respiración, además de una observación cuidadosa. Con una sobredosis oral, está indicado el lavado gástrico dependiendo de la cantidad de sobredosis y la naturaleza de los síntomas. **PRESENTACIONES:** Caja con 30 y 25 tabletas de 25 mg en envase de burbuja. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Conserve a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Conserve a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Su empleo durante el embarazo queda bajo responsabilidad del médico. No se administre en niños menores de dos años. © Marca registrada. Registro No. 66976 SSA. Hecho en México por: Gimann, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11 Parque Industrial El Cerrillo II Lerma, México 52000. Distribuido por: Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Sanfer @ Hormona No. 2-A San Andrés Atoto, C.P. 53500 Naulcapán de Juárez, México.

Cerrillo II Lerma, México 52000. Distribuido en México por: Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Sanfer@Hormona No. 2-A San Andrés Atoto, C.P. 53500 Naulcapán de Juárez, México.

VONTROL® Difenidol Tabletas. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION: Cada tableta contiene: Clorhidrato de difenidol, equivalente a... 25 mg. de difenidol. Excipiente ctp... 1 tableta. **INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Prevención y control de náuseas y vómito. VONTROL está indicado para prevenir y controlar náuseas y vómitos causados por enfermedades que afectan riñones, hígado, vesícula biliar y tracto gastrointestinal; alteraciones laberínticas, neoplasias malignas, radioterapia, agentes emetizantes (medicamentos, intoxicación alimenticia), estudios postquirúrgicos, enfermedad del movimiento. Prevención y control del vértigo. VONTROL está indicado para la prevención y control del vértigo periférico como el de la enfermedad de Ménière, laberintitis, otitis media, cirugía del oído medio e interno, trauma al aparato vestibular. VONTROL puede ser útil para el control del vértigo central en casos como: insuficiencia de la arteria basilar vertebral, ciertos accidentes cerebro-vasculares y sus secuelas, y trauma que involucre al sistema nervioso central. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al medicamento. La anuria es una contraindicación (ya que aproximadamente el 90% del medicamento se excreta en la orina; cuando disminuye el funcionamiento renal se puede acumular sistémicamente). Embarazo y Glaucoma. **PRECAUCIONES GENERALES:** La acción antiemética de difenidol puede enmascarar los signos de sobredosis de las drogas (por ejemplo, digital) o puede oscurecer el diagnóstico de condiciones tales como la obstrucción intestinal y tumores cerebrales. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Su uso durante el embarazo y la lactancia, debe ser cuidadosamente valorado, soportando los beneficios potenciales del medicamento contra los posibles riesgos para la madre y el producto. El difenidol no está indicado en náusea y vómito del embarazo ya que no se ha establecido el valor terapéutico y la seguridad en esta indicación. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Se ha informado de alucinaciones auditivas y visuales, desorientación y confusión mental. Aunque raro, puede ocurrir adormecimiento, sobreestimulación, depresión, alteraciones del sueño, boca seca, irritación gastrointestinal (náuseas o indigestión) o visión borrosa. Algunas veces puede ocurrir mareo, rash cutáneo, malestar general y cefalea. Se ha reportado ligera ictericia de relación dudosa al uso de difenidol. En algunos pacientes se ha informado una caída leve, transitoria de la presión sistólica y diastólica hasta de 15-20 mmHg (aún dentro de límites normales) después del empleo parenteral de difenidol. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** El efecto antiemético de VONTROL puede enmascarar signos de sobredosis de medicamentos (por ejemplo digital) o puede oscurecer el diagnóstico de trastornos como obstrucción intestinal o tumor cerebral. VONTROL tiene una acción central débil de agente anticolinérgico semejante a cuando se han usado en el tratamiento, agentes como atropina y escopolamina. Estas reacciones pueden ocurrir dentro de los tres días posteriores al inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente al suspender el medicamento. Por tanto, VONTROL no puede usarse con medicamentos anticolinérgicos, ni en pacientes hipersensibles a estos productos. Se debe suspender el medicamento inmediatamente si tales síntomas ocurren. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios de toxicidad, teratogénesis y de reproducción no han demostrado alteraciones o efectos relacionados con el medicamento. **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** **Via de administración:** Oral. **Dosis para ADULTOS** en náuseas, vómito y vértigo: La dosis inicial es de dos tabletas (50 mg) seguida de una o dos tabletas cada 4 horas. **Dosis PEDIATRICA** para náuseas y vómito: La dosis en niños se calcula mejor por peso corporal a 1 mg/kg de peso por vía oral. Normalmente, en los niños no debe administrarse con una frecuencia menor de 4 horas. Sin embargo, si persisten los síntomas después de la primera dosis se puede repetir una dosis oral después de una hora. De ahí en adelante la dosis será administrada cada 4 horas según sea necesario. La dosis total en 24 horas no deberá exceder de 5 mg/kg de peso, por vía oral. **SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** En caso de sobredosis, el paciente debe ser manejado de acuerdo a sus síntomas. El tratamiento es esencialmente de sostén con mantenimiento de la presión sanguínea y respiración, además de una observación cuidadosa. Con una sobredosis oral, está indicado el lavado gástrico dependiendo de la cantidad de sobredosis y la naturaleza de los síntomas. **PRESENTACIONES:** Caja con 30 y 25 tabletas de 25 mg en envase de burbuja. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Conserve a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Conserve a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Su empleo durante el embarazo queda bajo responsabilidad del médico. No se administre en niños menores de dos años. © Marca registrada. Registro No. 66975 SSA. Hecho en México por: Gimann, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11 Parque Industrial El Cerrillo II Lerma, México 52000. Distribuido por: Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Sanfer @ Hormona No. 2-A San Andrés Atoto, C.P. 53500 Naulcapán de Juárez, México.

REFERENCIAS:
1. Takeda N, et al. Neuropharmacological mechanisms of emesis. *Int. Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1995; 17(9): 589-590.
2. Hernández J, et al. Development of an HPLC method for determination of diphenidol in plasma and its application in an oral multi-dose bioequivalence study in healthy female mexican population. *J of Pharm and Biomed Analysis* 2005; 38:746-750.
3. Smoot AC. Symptomatic treatment with Diphenidol. *Labyrinthine vértigo* 1965; 234-237.

Núm de entrada 1333002020772

La tabla siguiente puede servir de guía para orientar la dosificación.

Peso	Solución Inyectable, Intramuscular, Inyección profunda
12 a 24 kg	1/4 a 1/2 ml (5-10 mg)
24 a 36 kg	1/2 a 3/4 ml (10-15 mg)
36 kg o más	3/4 a 1 ml (15-20 mg)

SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO): En caso de sobredosis, el paciente debe ser manejado de acuerdo a sus síntomas. El tratamiento es esencialmente de sostén con mantenimiento de la presión sanguínea y respiración, además de una observación cuidadosa. **PRESENTACIONES:** Caja con 2 ampollitas de 2 ml (20 mg/ml). **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Conserve a temperatura ambiente a no más de 30°C. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Conserve a temperatura ambiente a no más de 30°C. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Su empleo durante el embarazo queda bajo responsabilidad del médico. No se administre en niños menores de dos años. © Marca registrada. Registros Nos.: 66976 SSA Hecho en México por: Laboratorios Pina, S.A. de C.V. Calle 7 No. 1308 Zona Industrial Guadaluajara, Jal. 44940. Para: Gimann, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11 Parque Industrial El

sanfer®

Neuroflax[®]

Cobamamida / Tiocolchicosido

Información para Prescribir Reducida. Neuroflax[®] Cobamamida/Tiocolchicosido Solución.

Forma farmacéutica y formulación: Solución. El frasco ampolla con diluyente contiene: Cobamamida 20 mg. Excipiente c.t.p. La ampolla con diluyente contiene: Tiocolchicosido 4 mg.

Indicaciones terapéuticas: Tratamiento de algias y contracturas de origen traumático, traumático y neurológico: neuralgias, lumbalgias, dorsalgias, lumbociática, lumbosacroilíaca, algias cervicales y cervicobraquiales, síndromes radicales, (traumáticos, musculares, algias posttraumáticas, traumatismos diversos y contracturas musculares).

Contraindicaciones: • Hipersensibilidad conocida al tiocolchicosido o a cualquiera de los componentes de la fórmula. • Embarazo y lactancia. • Sujetos con antecedentes alérgicos (asma, ictericia). • Reacciones vasovagales previas, debidas a la administración de tiocolchicosido. • Hipersensibilidad conocida a la colchicina, o a sus derivados.

Precauciones generales: El tiocolchicosido puede precipitar crisis epilépticas en pacientes con epilepsia, o en aquellos que están en riesgo de presentar crisis epilépticas (ver Reacciones secundarias y adversas). Por posible desarrollo de reacciones vasovagales (hipotensión, bradicardia, sudoración, palidez, pérdida momentánea de la conciencia o síncope), el paciente debe ser monitorizado después de la inyección (ver Reacciones secundarias y adversas). No existen datos del efecto de Neuroflax[®] sobre la conducción de vehículos y la operación de maquinaria. Los estudios clínicos concluyeron que el tiocolchicosido no tiene efecto sobre el rendimiento psicomotor. Sin embargo, se han reportado algunos casos de somnolencia. Esto debe considerarse cuando se administra a personas que conducen vehículos y operan maquinaria.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia: Se ha evidenciado toxicidad reproductiva del tiocolchicosido en estudios realizados en animales. En humanos, no hay suficientes datos clínicos para evaluar la seguridad de su uso en el embarazo. Por lo tanto, no se conoce el posible daño que el medicamento pueda hacer al embrión y al feto. En consecuencia, Neuroflax[®] no deberá usarse durante el embarazo (ver sección de Contraindicaciones). Dado que el tiocolchicosido pasa a la leche materna, Neuroflax[®] está contraindicado en el periodo de lactancia.

Reacciones secundarias y adversas: La administración de este producto puede ocasionar: • Reacciones inmunológicas: reacciones anafilácticas, como prurito, urticaria y edema angioedematoso; (shock anafiláctico después de inyección intramuscular); • Sistema nervioso: somnolencia; síncope vasovagal, que generalmente ocurre en los minutos siguientes a la inyección intramuscular del tiocolchicosido; • Digestiva: gastralgia, náusea, vómito; • Reacciones cutáneas alérgicas; • Dermatitis alérgicas; • Crisis epilépticas (raras raras; ver Precauciones generales); • Posible dolor en el sitio de la inyección; • Coloración rosada de la zona.

Interacciones medicamentosas y de otro género: No se han reportado interacciones con otros medicamentos. **Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:** No se ha evaluado el potencial carcinogénico de Neuroflax[®]. A pesar de que el metabolito más importante es anérgico, se ha encontrado que el tiocolchicosido está libre de potencial mutagénico cuando se usa a las dosis terapéuticas. Se encontró un efecto teratogénico y toxicidad prenatal del tiocolchicosido a dosis altas. No existe evidencia de efectos teratogénicos del tiocolchicosido a dosis de hasta 3 mg/kg/día. El tiocolchicosido no induce efectos adversos en la fertilidad, a pesar de la actividad anérgica de su metabolito.

Dosis y vía de administración: Instrucciones de aplicación. Con jeringa y aguja esterilizada, nueva, introduzca el contenido de la ampolla en el frasco ampolla y agite. Hecha la mezcla, la actividad terapéutica se mantiene intacta durante 1 día si se conserva en frasco hielo, con o sin caja. Tratamiento de ataque: un frasco ampolla cada 12 horas, durante 3 días, por vía intramuscular profunda. Tratamiento de sostén: un frasco ampolla cada 24 horas, por vía intramuscular profunda, hasta la desaparición de la sintomatología. En cólicos y alteraciones de los nervios sensitivos periféricos, se suprime el dolor en aproximadamente 48 horas; en algias crónicas con contracturas muy severas, se requiere de 10 a 15 días de tratamiento. Una vez resuelto el cuadro agudo se aconseja un tratamiento de sostén a razón de 2 ml, cada 48 horas, por el tiempo en que persista la sintomatología, hasta por un periodo de 15 días. En cuadros crónicos, la dosis inicial puede reducirse aumentando el intervalo entre inyecciones (hasta 1 a 2 inyecciones por semana o por mes), por varias semanas o meses, según criterio médico. No se recomienda la administración de Neuroflax[®] en menores de 15 años.

Manifestaciones y manejo de la sobredosisación o ingesta accidental: No se han reportado síntomas específicos de sobredosisación en pacientes tratados con tiocolchicosido. En caso de haber sobredosisación, se recomienda supervisión médica y medidas sintomáticas. **Presentaciones:** Caja con 1 frasco ampolla con diluyente y 1 ampolla con diluyente. Caja con 3 frascos ampolla con diluyente y 3 ampollas con diluyente. **Legendas de protección:** Se venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. No se use en el embarazo, lactancia ni en menores de 15 años. No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. No se administre si el cierre ha sido violado. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@sanfer.gub.mx. **Nombre y domicilio del laboratorio:** Hecho en México por: Sanofi-Aventis de México, S.A. de C.V. Circuito del Alto Lema No. 2, Zona Industrial Ocoyocac, C.P. 52740, Ocoyocac, México. Pte. Dinahama S.A. de C.V. Circuito Nemesis Diez Rega No. 10, Parque Industrial Cerrillo II, C.P. 52000, Lema, México. Distribuido por: Laboratorios Sanfer S.A. de C.V. Homonal No. 2-A, San Andrés Atoyac, C.P. 53500, Nautcalpan de Juárez, México. **Número de registro del medicamento ante la secretaria:** Reg. No. T21M09 SSA IV.

Referencias: 1. Unnikar AR, Bawankar SR, Yesselin PH. Tiocolchicosido as a muscle relaxant: A review. Int J Pharm Res Sci. 2011;1(3):364-371. 2. Tuzan E, Unluhan H, Ozer N, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tiocolchicoside in acute low back pain. Joint Bone Spine. Sep. 2003;10(5):356-361. 3. Sanofi-Aventis. IPP: Neuroflax. In: COFEPRIS, ed. México. **Indicaciones:** PE (L21M09; SSA-IV): 2013. 4. Lahoti G. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of aceclofenac + paracetamol + tiocolchicosido (acecus-MP) in the treatment of acute low back pain. Indian Med Assoc. Jan. 2012; 110(1):56-58. 5. Ketenov A, Tuzan E, Karamanov S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of tiocolchicoside and tiaridine in patients with acute low back pain. Int J Clin Pract. Jul. 2005;59(7):764-770.

Referencias: 1. Unnikar AR, Bawankar SR, Yesselin PH. Tiocolchicosido as a muscle relaxant: A review. Int J Pharm Res Sci. 2011;1(3):364-371. 2. Tuzan E, Unluhan H, Ozer N, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tiocolchicoside in acute low back pain. Joint Bone Spine. Sep. 2003;10(5):356-361. 3. Sanofi-Aventis. IPP: Neuroflax. In: COFEPRIS, ed. México. **Indicaciones:** PE (L21M09; SSA-IV): 2013. 4. Lahoti G. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of aceclofenac + paracetamol + tiocolchicosido (acecus-MP) in the treatment of acute low back pain. Indian Med Assoc. Jan. 2012; 110(1):56-58. 5. Ketenov A, Tuzan E, Karamanov S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of tiocolchicoside and tiaridine in patients with acute low back pain. Int J Clin Pract. Jul. 2005;59(7):764-770.

Referencias: 1. Unnikar AR, Bawankar SR, Yesselin PH. Tiocolchicosido as a muscle relaxant: A review. Int J Pharm Res Sci. 2011;1(3):364-371. 2. Tuzan E, Unluhan H, Ozer N, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tiocolchicoside in acute low back pain. Joint Bone Spine. Sep. 2003;10(5):356-361. 3. Sanofi-Aventis. IPP: Neuroflax. In: COFEPRIS, ed. México. **Indicaciones:** PE (L21M09; SSA-IV): 2013. 4. Lahoti G. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of aceclofenac + paracetamol + tiocolchicosido (acecus-MP) in the treatment of acute low back pain. Indian Med Assoc. Jan. 2012; 110(1):56-58. 5. Ketenov A, Tuzan E, Karamanov S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of tiocolchicoside and tiaridine in patients with acute low back pain. Int J Clin Pract. Jul. 2005;59(7):764-770.

Referencias: 1. Unnikar AR, Bawankar SR, Yesselin PH. Tiocolchicosido as a muscle relaxant: A review. Int J Pharm Res Sci. 2011;1(3):364-371. 2. Tuzan E, Unluhan H, Ozer N, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tiocolchicoside in acute low back pain. Joint Bone Spine. Sep. 2003;10(5):356-361. 3. Sanofi-Aventis. IPP: Neuroflax. In: COFEPRIS, ed. México. **Indicaciones:** PE (L21M09; SSA-IV): 2013. 4. Lahoti G. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of aceclofenac + paracetamol + tiocolchicosido (acecus-MP) in the treatment of acute low back pain. Indian Med Assoc. Jan. 2012; 110(1):56-58. 5. Ketenov A, Tuzan E, Karamanov S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of tiocolchicoside and tiaridine in patients with acute low back pain. Int J Clin Pract. Jul. 2005;59(7):764-770.

Referencias: 1. Unnikar AR, Bawankar SR, Yesselin PH. Tiocolchicosido as a muscle relaxant: A review. Int J Pharm Res Sci. 2011;1(3):364-371. 2. Tuzan E, Unluhan H, Ozer N, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tiocolchicoside in acute low back pain. Joint Bone Spine. Sep. 2003;10(5):356-361. 3. Sanofi-Aventis. IPP: Neuroflax. In: COFEPRIS, ed. México. **Indicaciones:** PE (L21M09; SSA-IV): 2013. 4. Lahoti G. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of aceclofenac + paracetamol + tiocolchicosido (acecus-MP) in the treatment of acute low back pain. Indian Med Assoc. Jan. 2012; 110(1):56-58. 5. Ketenov A, Tuzan E, Karamanov S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of tiocolchicoside and tiaridine in patients with acute low back pain. Int J Clin Pract. Jul. 2005;59(7):764-770.

Referencias: 1. Unnikar AR, Bawankar SR, Yesselin PH. Tiocolchicosido as a muscle relaxant: A review. Int J Pharm Res Sci. 2011;1(3):364-371. 2. Tuzan E, Unluhan H, Ozer N, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tiocolchicoside in acute low back pain. Joint Bone Spine. Sep. 2003;10(5):356-361. 3. Sanofi-Aventis. IPP: Neuroflax. In: COFEPRIS, ed. México. **Indicaciones:** PE (L21M09; SSA-IV): 2013. 4. Lahoti G. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of aceclofenac + paracetamol + tiocolchicosido (acecus-MP) in the treatment of acute low back pain. Indian Med Assoc. Jan. 2012; 110(1):56-58. 5. Ketenov A, Tuzan E, Karamanov S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of tiocolchicoside and tiaridine in patients with acute low back pain. Int J Clin Pract. Jul. 2005;59(7):764-770.

Referencias: 1. Unnikar AR, Bawankar SR, Yesselin PH. Tiocolchicosido as a muscle relaxant: A review. Int J Pharm Res Sci. 2011;1(3):364-371. 2. Tuzan E, Unluhan H, Ozer N, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tiocolchicoside in acute low back pain. Joint Bone Spine. Sep. 2003;10(5):356-361. 3. Sanofi-Aventis. IPP: Neuroflax. In: COFEPRIS, ed. México. **Indicaciones:** PE (L21M09; SSA-IV): 2013. 4. Lahoti G. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of aceclofenac + paracetamol + tiocolchicosido (acecus-MP) in the treatment of acute low back pain. Indian Med Assoc. Jan. 2012; 110(1):56-58. 5. Ketenov A, Tuzan E, Karamanov S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of tiocolchicoside and tiaridine in patients with acute low back pain. Int J Clin Pract. Jul. 2005;59(7):764-770.

Referencias: 1. Unnikar AR, Bawankar SR, Yesselin PH. Tiocolchicosido as a muscle relaxant: A review. Int J Pharm Res Sci. 2011;1(3):364-371. 2. Tuzan E, Unluhan H, Ozer N, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tiocolchicoside in acute low back pain. Joint Bone Spine. Sep. 2003;10(5):356-361. 3. Sanofi-Aventis. IPP: Neuroflax. In: COFEPRIS, ed. México. **Indicaciones:** PE (L21M09; SSA-IV): 2013. 4. Lahoti G. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of aceclofenac + paracetamol + tiocolchicosido (acecus-MP) in the treatment of acute low back pain. Indian Med Assoc. Jan. 2012; 110(1):56-58. 5. Ketenov A, Tuzan E, Karamanov S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of tiocolchicoside and tiaridine in patients with acute low back pain. Int J Clin Pract. Jul. 2005;59(7):764-770.

Referencias: 1. Unnikar AR, Bawankar SR, Yesselin PH. Tiocolchicosido as a muscle relaxant: A review. Int J Pharm Res Sci. 2011;1(3):364-371. 2. Tuzan E, Unluhan H, Ozer N, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tiocolchicoside in acute low back pain. Joint Bone Spine. Sep. 2003;10(5):356-361. 3. Sanofi-Aventis. IPP: Neuroflax. In: COFEPRIS, ed. México. **Indicaciones:** PE (L21M09; SSA-IV): 2013. 4. Lahoti G. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of aceclofenac + paracetamol + tiocolchicosido (acecus-MP) in the treatment of acute low back pain. Indian Med Assoc. Jan. 2012; 110(1):56-58. 5. Ketenov A, Tuzan E, Karamanov S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of tiocolchicoside and tiaridine in patients with acute low back pain. Int J Clin Pract. Jul. 2005;59(7):764-770.

Referencias: 1. Unnikar AR, Bawankar SR, Yesselin PH. Tiocolchicosido as a muscle relaxant: A review. Int J Pharm Res Sci. 2011;1(3):364-371. 2. Tuzan E, Unluhan H, Ozer N, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tiocolchicoside in acute low back pain. Joint Bone Spine. Sep. 2003;10(5):356-361. 3. Sanofi-Aventis. IPP: Neuroflax. In: COFEPRIS, ed. México. **Indicaciones:** PE (L21M09; SSA-IV): 2013. 4. Lahoti G. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of aceclofenac + paracetamol + tiocolchicosido (acecus-MP) in the treatment of acute low back pain. Indian Med Assoc. Jan. 2012; 110(1):56-58. 5. Ketenov A, Tuzan E, Karamanov S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of tiocolchicoside and tiaridine in patients with acute low back pain. Int J Clin Pract. Jul. 2005;59(7):764-770.

Referencias: 1. Unnikar AR, Bawankar SR, Yesselin PH. Tiocolchicosido as a muscle relaxant: A review. Int J Pharm Res Sci. 2011;1(3):364-371. 2. Tuzan E, Unluhan H, Ozer N, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tiocolchicoside in acute low back pain. Joint Bone Spine. Sep. 2003;10(5):356-361. 3. Sanofi-Aventis. IPP: Neuroflax. In: COFEPRIS, ed. México. **Indicaciones:** PE (L21M09; SSA-IV): 2013. 4. Lahoti G. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of aceclofenac + paracetamol + tiocolchicosido (acecus-MP) in the treatment of acute low back pain. Indian Med Assoc. Jan. 2012; 110(1):56-58. 5. Ketenov A, Tuzan E, Karamanov S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of tiocolchicoside and tiaridine in patients with acute low back pain. Int J Clin Pract. Jul. 2005;59(7):764-770.

Referencias: 1. Unnikar AR, Bawankar SR, Yesselin PH. Tiocolchicosido as a muscle relaxant: A review. Int J Pharm Res Sci. 2011;1(3):364-371. 2. Tuzan E, Unluhan H, Ozer N, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tiocolchicoside in acute low back pain. Joint Bone Spine. Sep. 2003;10(5):356-361. 3. Sanofi-Aventis. IPP: Neuroflax. In: COFEPRIS, ed. México. **Indicaciones:** PE (L21M09; SSA-IV): 2013. 4. Lahoti G. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of aceclofenac + paracetamol + tiocolchicosido (acecus-MP) in the treatment of acute low back pain. Indian Med Assoc. Jan. 2012; 110(1):56-58. 5. Ketenov A, Tuzan E, Karamanov S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of tiocolchicoside and tiaridine in patients with acute low back pain. Int J Clin Pract. Jul. 2005;59(7):764-770.

Referencias: 1. Unnikar AR, Bawankar SR, Yesselin PH. Tiocolchicosido as a muscle relaxant: A review. Int J Pharm Res Sci. 2011;1(3):364-371. 2. Tuzan E, Unluhan H, Ozer N, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tiocolchicoside in acute low back pain. Joint Bone Spine. Sep. 2003;10(5):356-361. 3. Sanofi-Aventis. IPP: Neuroflax. In: COFEPRIS, ed. México. **Indicaciones:** PE (L21M09; SSA-IV): 2013. 4. Lahoti G. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of aceclofenac + paracetamol + tiocolchicosido (acecus-MP) in the treatment of acute low back pain. Indian Med Assoc. Jan. 2012; 110(1):56-58. 5. Ketenov A, Tuzan E, Karamanov S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of tiocolchicoside and tiaridine in patients with acute low back pain. Int J Clin Pract. Jul. 2005;59(7):764-770.

Referencias: 1. Unnikar AR, Bawankar SR, Yesselin PH. Tiocolchicosido as a muscle relaxant: A review. Int J Pharm Res Sci. 2011;1(3):364-371. 2. Tuzan E, Unluhan H, Ozer N, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tiocolchicoside in acute low back pain. Joint Bone Spine. Sep. 2003;10(5):356-361. 3. Sanofi-Aventis. IPP: Neuroflax. In: COFEPRIS, ed. México. **Indicaciones:** PE (L21M09; SSA-IV): 2013. 4. Lahoti G. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of aceclofenac + paracetamol + tiocolchicosido (acecus-MP) in the treatment of acute low back pain. Indian Med Assoc. Jan. 2012; 110(1):56-58. 5. Ketenov A, Tuzan E, Karamanov S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of tiocolchicoside and tiaridine in patients with acute low back pain. Int J Clin Pract. Jul. 2005;59(7):764-770.

Referencias: 1. Unnikar AR, Bawankar SR, Yesselin PH. Tiocolchicosido as a muscle relaxant: A review. Int J Pharm Res Sci. 2011;1(3):364-371. 2. Tuzan E, Unluhan H, Ozer N, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tiocolchicoside in acute low back pain. Joint Bone Spine. Sep. 2003;10(5):356-361. 3. Sanofi-Aventis. IPP: Neuroflax. In: COFEPRIS, ed. México. **Indicaciones:** PE (L21M09; SSA-IV): 2013. 4. Lahoti G. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of aceclofenac + paracetamol + tiocolchicosido (acecus-MP) in the treatment of acute low back pain. Indian Med Assoc. Jan. 2012; 110(1):56-58. 5. Ketenov A, Tuzan E, Karamanov S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of tiocolchicoside and tiaridine in patients with acute low back pain. Int J Clin Pract. Jul. 2005;59(7):764-770.

Referencias: 1. Unnikar AR, Bawankar SR, Yesselin PH. Tiocolchicosido as a muscle relaxant: A review. Int J Pharm Res Sci. 2011;1(3):364-371. 2. Tuzan E, Unluhan H, Ozer N, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tiocolchicoside in acute low back pain. Joint Bone Spine. Sep. 2003;10(5):356-361. 3. Sanofi-Aventis. IPP: Neuroflax. In: COFEPRIS, ed. México. **Indicaciones:** PE (L21M09; SSA-IV): 2013. 4. Lahoti G. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of aceclofenac + paracetamol + tiocolchicosido (acecus-MP) in the treatment of acute low back pain. Indian Med Assoc. Jan. 2012; 110(1):56-58. 5. Ketenov A, Tuzan E, Karamanov S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of tiocolchicoside and tiaridine in patients with acute low back pain. Int J Clin Pract. Jul. 2005;59(7):764-770.

Referencias: 1. Unnikar AR, Bawankar SR, Yesselin PH. Tiocolchicosido as a muscle relaxant: A review. Int J Pharm Res Sci. 2011;1(3):364-371. 2. Tuzan E, Unluhan H, Ozer N, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tiocolchicoside in acute low back pain. Joint Bone Spine. Sep. 2003;10(5):356-361. 3. Sanofi-Aventis. IPP: Neuroflax. In: COFEPRIS, ed. México. **Indicaciones:** PE (L21M09; SSA-IV): 2013. 4. Lahoti G. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of aceclofenac + paracetamol + tiocolchicosido (acecus-MP) in the treatment of acute low back pain. Indian Med Assoc. Jan. 2012; 110(1):56-58. 5. Ketenov A, Tuzan E, Karamanov S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of tiocolchicoside and tiaridine in patients with acute low back pain. Int J Clin Pract. Jul. 2005;59(7):764-770.



INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA IPP-R. STADIUM[®] Dexketoprofeno. Tabletas. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:

Cada tableta contiene: Dexketoprofeno trometamol equivalente a 12.5 mg de dexketoprofeno. Excipiente c.t.p. 1 tableta. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Analgésico no narcótico. STADIUM[®] está indicado en el tratamiento sintomático del dolor agudo de diversa etiología. **CONTRAINDICACIONES:** STADIUM[®] no debe administrarse en casos de: hipersensibilidad a dexketoprofeno y a cualquier otro AINE, pacientes con úlcera gastrointestinal, enfermedad de Crohn, trastornos hemorrágicos y de la coagulación o si están tomando anticoagulantes; asma, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal moderada a severa, insuficiencia hepática grave, embarazo y lactancia, menores de 18 años. **PRECAUCIONES GENERALES:** La seguridad en niños no ha sido establecida. STADIUM[®] puede producir lesiones en la mucosa gastrointestinal y dar lugar a sangrado. Los pacientes ancianos están más predispuestos a sufrir sangrado gastrointestinal y/o perforación, que a menudo son dosis dependientes, y pueden presentarse sin síntomas o sin historia previa en cualquier momento del tratamiento. En caso de sangrado gastrointestinal o ulceración, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato. Efectos renales: STADIUM[®] debe utilizarse con precaución en pacientes con disfunción renal moderada a severa, y en sujetos que predispongan a la retención de líquidos, que reciben diuréticos, o con predisposición a la hipovolemia. Otras alteraciones: Se han reportado casos aislados de anafilaxia y estéril tóxico. Al igual que con otros AINES podría presentarse meningitis aséptica, la cual podría ocurrir en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo; reacciones hematológicas (púrpura, anemia aplásica y/o hemolítica) y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular. Puede producir efectos débiles a moderados sobre la capacidad de conducción de vehículos o de utilizar maquinaria, debido a la posibilidad de aparición de vértigo o somnolencia. **Advertencias:** STADIUM[®] no debe utilizarse en combinación con otros AINES. Pacientes ancianos, mayores de 65 años. Como sucede con todos los AINES el riesgo de efectos secundarios en pacientes ancianos es mayor. Se recomienda utilizar la dosis de 50 mg/día, dado que la vida media en plasma es más prolongada y la depuración plasmática menor. El uso concomitante con heparina de bajo peso molecular no mostró efectos en la coagulación; sin embargo, los pacientes que reciben adicionalmente otra terapia que interfiera con la hemostasia deberán ser vigilados. **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO, DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** STADIUM[®] no debe administrarse durante el embarazo y la lactancia. Los AINES pueden bloquear las contracciones uterinas y retardar el parto. Pueden inducir constricción intrauterina o cierre del conducto arterioso conduciendo a la hipertensión pulmonar neonatal y a la insuficiencia respiratoria. Los AINES pueden deprimir la función plaquetaria fetal e inhibir la función renal del feto, resultando en una oligohidramnios y anuria neonatal. Se desconoce si el dexketoprofeno es excretado en la leche materna. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Los eventos reportados se clasifican de acuerdo a su frecuencia. Frecuentes (1 a 10%): náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea. Poco frecuentes (0.1 a 1%): cefalea, mareo, trastornos del sueño, ansiedad, vértigo, tinnitus, estreñimiento, sequedad de boca, erupción cutánea, prurito, hipotensión, visión borrosa, fatiga, palpaciones, flatulencia y gastritis. Raras (0.01 a 0.1%): parestesias, edema periférico, úlcera péptica, melena, anorexia, urticaria, trastornos menstruales y prostáticos. Reportes aislados (<0.01%): neutropenia, trombocitopenia, tiquardicia, broncospasmo y reacciones de fotosensibilidad. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Asociaciones no recomendadas: usado con otros AINES, se incrementa el riesgo de hemorragia gastrointestinal por efecto sinérgico. Con anticoagulantes orales y dosis profiláctica de heparina parenteral, se incrementa el riesgo de sangrado y el daño a la mucosa gastrointestinal. Los AINES incrementan los niveles hemáticos de litio por lo que se requiere un monitoreo cuidadoso al inicio del tratamiento. Dosis altas de metotrexato (>15 mg/semana) incrementan la hematotoxicidad por una disminución en la depuración renal. Puede incrementar los efectos tóxicos de las hidantoinas y sulfonamidas. Combinaciones que requieren precaución: El uso combinado de AINES con ECA y diuréticos, se asocia a riesgo de insuficiencia renal y pueden disminuir su acción antihipertensiva. Con perfenidina y zidovudina aumenta el riesgo de sangrado. Con sulfonilureas puede aumentar el efecto hipoglucemiante. Asociaciones que deben tomarse en cuenta: β-bloqueadores asociados con AINES pueden disminuir su acción antihipertensiva. Probenecid puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dexketoprofeno; con ciclosporina puede presentarse nefrotoxicidad, con trombolíticos se incrementa el riesgo de sangrado; con glucosidos cardíacos puede incrementar las concentraciones de glucosidos en plasma. En animales, el uso de dosis altas de quinolonas con AINES puede incrementar el riesgo de desarrollar convulsiones. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** En animales, las secuelas sobre el feto se manifestaron con dosis altas. STADIUM[®] puede bloquear las contracciones uterinas y retardar el parto. Puede inducir constricción intrauterina o cierre del conducto arterioso, conduciendo a la HTA neonatal y a la insuficiencia respiratoria. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Stadium[®] Tabletas. Dosis: 1 tableta de 25 mg cada 6-8 horas sin exceder la dosis diaria de 75 mg. Si es necesario se puede administrar una segunda tableta 1 hora después de la primera toma. En ancianos (>65 años) se recomienda 1/2 tableta (12.5 mg) cada 6 horas, es decir 50 mg como dosis total diaria. No debe administrarse a niños menores de 18 años. **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** En caso de ingestión accidental o excesiva, debe instaurarse de inmediato el tratamiento sintomático y el lavado gástrico, si éste es requerido. El dexketoprofeno es dializable. **PRESENTACIONES:** Caja con 20 tabletas de 12.5 mg. Caja con 10 ó 20 tabletas de 25 mg. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Se venta requiere receta médica. No se use en el embarazo, lactancia, ni en niños menores de 18 años. No se deje al alcance de los niños. **®/MARCAS REGISTRADAS.** Reg. Nam. 506M2002 SSA-IV. **Hecho en Italia por:** A. Menarini Manufacturing Logistics and Services S.R.L. Via Campo Di Pile-67100, L'Aquila (AQ), Italia. **Acondicionado por:** Grinamit, S.A. de C.V. Circuito Nemesis Diez Rega No. 11, Parque Industrial El Cerrillo II, C.P. 52000, Lema, México. **Distribuido por:** Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Homonal No. 2-A, San Andrés Atoyac, C.P. 53500, Nautcalpan de Juárez, México.

Referencias: 1. Pintado M, Puigvertos F. Dexketoprofeno trometamol en dolor de moderado a intenso. Modelo de informe de evaluación programa madre. Versión No. 3.0. Sept. 2005. 2. Porta Sanchez A, Rabal Alvaraz M. Dexketoprofeno trometamol. Madrid: CHU Juan Carlos; 2007. 3. Sanchez-Carpes J, Dominguez-Hervella F, Garcia I, et al. Dexketoprofeno intravenoso frente a metamizol seguidos de tratamiento oral en cólico renal agudo. Annual Scientific Meeting, Glasgow. The Pain Society; 2003:26-29. 4. Durán E, Benito C. Dexketoprofeno IM/IV. Madrid: Hospital G.U. Gregorio Marañón; 2004.

Referencias: 1. Pintado M, Puigvertos F. Dexketoprofeno trometamol en dolor de moderado a intenso. Modelo de informe de evaluación programa madre. Versión No. 3.0. Sept. 2005. 2. Porta Sanchez A, Rabal Alvaraz M. Dexketoprofeno trometamol. Madrid: CHU Juan Carlos; 2007. 3. Sanchez-Carpes J, Dominguez-Hervella F, Garcia I, et al. Dexketoprofeno intravenoso frente a metamizol seguidos de tratamiento oral en cólico renal agudo. Annual Scientific Meeting, Glasgow. The Pain Society; 2003:26-29. 4. Durán E, Benito C. Dexketoprofeno IM/IV. Madrid: Hospital G.U. Gregorio Marañón; 2004.

Referencias: 1. Pintado M, Puigvertos F. Dexketoprofeno trometamol en dolor de moderado a intenso. Modelo de informe de evaluación programa madre. Versión No. 3.0. Sept. 2005. 2. Porta Sanchez A, Rabal Alvaraz M. Dexketoprofeno trometamol. Madrid: CHU Juan Carlos; 2007. 3. Sanchez-Carpes J, Dominguez-Hervella F, Garcia I, et al. Dexketoprofeno intravenoso frente a metamizol seguidos de tratamiento oral en cólico renal agudo. Annual Scientific Meeting, Glasgow. The Pain Society; 2003:26-29. 4. Durán E, Benito C. Dexketoprofeno IM/IV. Madrid: Hospital G.U. Gregorio Marañón; 2004.

Referencias: 1. Pintado M, Puigvertos F. Dexketoprofeno trometamol en dolor de moderado a intenso. Modelo de informe de evaluación programa madre. Versión No. 3.0. Sept. 2005. 2. Porta Sanchez A, Rabal Alvaraz M. Dexketoprofeno trometamol. Madrid: CHU Juan Carlos; 2007. 3. Sanchez-Carpes J, Dominguez-Hervella F, Garcia I, et al. Dexketoprofeno intravenoso frente a metamizol seguidos de tratamiento oral en cólico renal agudo. Annual Scientific Meeting, Glasgow. The Pain Society; 2003:26-29. 4. Durán E, Benito C. Dexketoprofeno IM/IV. Madrid: Hospital G.U. Gregorio Marañón; 2004.

Referencias: 1. Pintado M, Puigvertos F. Dexketoprofeno trometamol en dolor de moderado a intenso. Modelo de informe de evaluación programa madre. Versión No. 3.0. Sept. 2005. 2. Porta Sanchez A, Rabal Alvaraz M. Dexketoprofeno trometamol. Madrid: CHU Juan Carlos; 2007. 3. Sanchez-Carpes J, Dominguez-Hervella F, Garcia I, et al. Dexketoprofeno intravenoso frente a metamizol seguidos de tratamiento oral en cólico renal agudo. Annual Scientific Meeting, Glasgow. The Pain Society; 2003:26-29. 4. Durán E, Benito C. Dexketoprofeno IM/IV. Madrid: Hospital G.U. Gregorio Marañón; 2004.

Referencias: 1. Pintado M, Puigvertos F. Dexketoprofeno trometamol en dolor de moderado a intenso. Modelo de informe de evaluación programa madre. Versión No. 3.0. Sept. 2005. 2. Porta Sanchez A, Rabal Alvaraz M. Dexketoprofeno trometamol. Madrid: CHU Juan Carlos; 2007. 3. Sanchez-Carpes J, Dominguez-Hervella F, Garcia I, et al. Dexketoprofeno intravenoso frente a metamizol seguidos de tratamiento oral en cólico renal agudo. Annual Scientific Meeting, Glasgow. The Pain Society; 2003:26-29. 4. Durán E, Benito C. Dexketoprofeno IM/IV. Madrid: Hospital G.U. Gregorio Marañón; 2004.

Referencias: 1. Pintado M, Puigvertos F. Dexketoprofeno trometamol en dolor de moderado a intenso. Modelo de informe de evaluación programa madre. Versión No. 3.0. Sept. 2005. 2. Porta Sanchez A, Rabal Alvaraz M. Dexketoprofeno trometamol. Madrid: CHU Juan Carlos; 2007. 3. Sanchez-Carpes J, Dominguez-Hervella F, Garcia I, et al. Dexketoprofeno intravenoso frente a metamizol seguidos de tratamiento oral en cólico renal agudo. Annual Scientific Meeting, Glasgow. The Pain Society; 2003:26-29. 4. Durán E, Benito C. Dexketoprofeno IM/IV. Madrid: Hospital G.U. Gregorio Marañón; 2004.

Referencias: 1. Pintado M, Puigvertos F. Dexketoprofeno trometamol en dolor de moderado a intenso. Modelo de informe de evaluación programa madre. Versión No. 3.0. Sept. 2005. 2. Porta Sanchez A, Rabal Alvaraz M. Dexketoprofeno trometamol. Madrid: CHU Juan Carlos; 2007. 3. Sanchez-Carpes J, Dominguez-Hervella F, Garcia I, et al. Dexketoprofeno intravenoso frente a metamizol seguid