

# Dominion

## Pregabalina

*Reconecta a la vida*



- **Dominion** (Pregabalina) **ACTÚA SELECTIVAMENTE** con una **ALTA afinidad** sobre los canales de calcio <sup>1</sup>
- **MEJORA** la arquitectura del sueño <sup>2</sup>
- Buen perfil de **SEGURIDAD** y **TOLERABILIDAD** <sup>2,3</sup>



No. de Registro: 094M2013 SSA IV

#### Bibliografía:

1. Micó JA, Prieto R. Elucidating the Mechanism of Action of Pregabalin. *CNS Drugs* 2012;26(8):637-648.
2. Devi P, Madhu K, Ganapathy B, Sarma G, John L, Kulkarni C. Evaluation of efficacy and safety of gabapentin, duloxetine, and pregabalin in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. *Indian J Pharmacol.* 2012;44(1):51-6.
3. Semel D, Murphy TK, Zlateva G, Cheung R, Emir B. Evaluation of the safety and efficacy of pregabalin in older patients with neuropathic pain: results from a pooled analysis of 11 clinical studies. *BMC Family Practice* 2010;11:85.



## EDITORIAL

- 123 **Oliver Sacks**  
*Manuel Ramiro H*

## ARTÍCULOS ORIGINALES

- 125 **Fentermina y topiramato contra fentermina más placebo en pacientes con sobrepeso u obesidad clase I o II**  
*Antonio Hernández-Bastida*
- 137 **Efecto de liraglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlada con hipoglucemiantes orales**  
*Carlos J Castro-Sansores, Ana Cristina Franco-Marín, Germán Martínez-Díaz*
- 145 **Evaluación de las concentraciones séricas de CK-BB como diagnóstico en enfermedad vascular cerebral isquémica**  
*Cindy Gracia-Reyes, David Dávila-Sosa, Elizabeth Rodríguez-Romero, David Castro-Serna, Alberto Melchor-López*
- 150 **Tenofovir y su relación con osteoporosis en pacientes con VIH**  
*Araceli Cruz-Rodríguez, Luis Javier Castro-D'Franchis, Abraham Emilio Reyes-Jiménez*
- 155 **Anemia e inflamación con la administración de estimulantes de la eritropoyesis y su resistencia en hemodiálisis**  
*María Berenice Rodríguez y Rodríguez, Luis Javier Castro-D'Franchis, Abraham Emilio Reyes-Jiménez, César Augusto López-Urtiz*
- 164 **Utilidad del índice CROP como marcador pronóstico de extubación exitosa**  
*Eduardo Adolfo Montaña-Alonso, Nayeli Gabriela Jiménez-Saab, Germán Vargas-Ayala, Jorge Luis García-Sánchez, Mauricio Eduardo Rubio-Sánchez, Martín de Jesús Reyna-Ramírez, Andrés Ledesma-Velázquez*

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 174 **Hemofilia adquirida. Una causa rara de hemorragia obstétrica**  
*Denise N Bernardete-Harari, Ana Gabriela Sánchez-Cárdenas, Diego Meraz-Ávila, Haiko Nellen-Hummel, José Halabe-Cherem*
- 181 **Derrame pleural: ruta diagnóstica inicial**  
*José Carlos Herrera-García, Rubén Sánchez-Pérez*
- 191 **Hipertensión arterial primaria: tratamiento farmacológico basado en la evidencia**  
*Carlos A Andrade-Castellanos*

## CASOS CLÍNICOS

- 196 **Dilatación gástrica aguda como complicación tardía de funduplicatura Nissen**  
*Jorge Luis Ángeles-Velázquez, José Fernando Hernández-Amador, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico L Rodríguez-Weber*
- 203 **Evento vascular isquémico secundario a endocarditis infecciosa**  
*Andrés Domínguez-Borgúa, José Andrés Jiménez-Sánchez, Víctor Francisco Izaguirre, Victoria Adriana Palacios-Campos, Anabel Bailón-Becerra, Silvia Castañeda-Espinosa, Carlos Eduardo Gallardo-Rivera*
- 210 **Síndrome de Conn**  
*Eileen Liberata Uresti-Flores, Luis Gerardo Saucedo-Treviño, Héctor Gámez-Barrera, Mario Melo-Gastón, Everardo Valdés-Cruz, Laura Elizabeth García-de León*
- 217 **Parálisis hipocalémica como manifestación de enfermedad de Graves**  
*Antonio Felipe Del Río-Prado, Julia Aurora González-López, Francisco Casillas-Villafaña*
- 223 **Coma mixedematoso**  
*Andrés Domínguez-Borgúa, Marco Tulio Fonseca-Entzana, Miguel Ángel Trejo-Martínez*

## RINCÓN DEL INTERNISTA

- 229 **¡Crear o morir! La esperanza de América Latina y las cinco claves de la innovación**  
*Manuel Ramiro H*
- 229 **Vivir es resistir**  
*Manuel Ramiro H*

# Dominion

## Pregabalina

*Reconecta a la vida*



- **Dominion** (Pregabalina) **ACTÚA SELECTIVAMENTE** con una **ALTA afinidad** sobre los canales de calcio <sup>1</sup>
- **MEJORA** la arquitectura del sueño <sup>2</sup>
- Buen perfil de **SEGURIDAD** y **TOLERABILIDAD** <sup>2,3</sup>



No. de Registro: 094M2013 SSA IV

#### Bibliografía:

1. Micó JA, Prieto R. Elucidating the Mechanism of Action of Pregabalin. *CNS Drugs* 2012;26(8):637-648.
2. Devi P, Madhu K, Ganapathy B, Sarma G, John L, Kulkarni C. Evaluation of efficacy and safety of gabapentin, duloxetine, and pregabalin in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. *Indian J Pharmacol.* 2012;44(1):51-6.
3. Semel D, Murphy TK, Zlateva G, Cheung R, Emir B. Evaluation of the safety and efficacy of pregabalin in older patients with neuropathic pain: results from a pooled analysis of 11 clinical studies. *BMC Family Practice* 2010;11:85.

# COMUNICADO IMPORTANTE A LA COMUNIDAD MÉDICA

Bayro\* ahora es

# Metotrop®



Presentación por presentación  
su paciente puede continuar su tratamiento.

\*Bayro® es marca registrada de BAYER®



IPPR **ESMISEN**® KETOROLACO TROMETAMINA, TIAMINA (B1), PIRIDOXINA (B6), CIANOCOBALAMINA (B12), TABLETAS. ANALGÉSICO Y ANTINEURÍTICO

**FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN**

Cada tableta contiene:

Ketorolaco trometamina.....	5.000 mg
Tiamina .....	50.000 mg
Piridoxina.....	50.000 mg
Cianocobalamina.....	1.000 mg
Excipiente cbp.....	1 tableta

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS** **ESMISEN**® está indicado para el tratamiento del dolor de leve, moderado y severo en donde se requiere la acción rápida de un analgésico y un complejo vitamínico con acción antineurítica como: Dolor posquirúrgico, Neuropatías: lumbalgias, cervicalgias, braquialgias, radiculitis. Neuropatías periféricas: Faciales, del trigémino, intercostal, herpética. Neuropatía alcohólica, diabética, Síndrome del conducto del carpo. **CONTRAINDICACIONES** Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Al igual que otros AINES, Ketorolaco está contraindicado en pacientes con enfermedad ácido péptica activa, hemorragia digestiva o perforación gastrointestinal, insuficiencia renal moderada o grave (creatinina sérica >442 µmol/l) durante el parto y en niños en el postoperatorio de amigdalectomía. La vitamina B12 no debe ser utilizada en la enfermedad temprana de Leber (atrofia hereditaria del nervio óptico). **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA** No se administre durante el embarazo, lactancia y menores de 12 años. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS** Se ha reportado malestar abdominal, anorexia, estreñimiento, diarrea, dispepsia, eructos, flatulencia, sensación de plenitud, gastritis, hemorragia digestiva, hematemesis, náuseas, esofagitis, pancreatitis, úlcera gastroduodenal, perforación gástrica o intestinal, estomatitis, vómitos, rectorragia, melena, ansiedad, meningitis aséptica, convulsiones, depresión, mareo, somnolencia, sequedad de boca, euforia, polidipsia, alucinaciones, cefalea, hipercinesia, disminución de la capacidad de concentración, insomnio, mialgia, parestesias, sudación, vértigo, insuficiencia renal aguda, polaquiuria, retención urinaria, síndrome nefrótico, oliguria, bradicardia, hipertensión arterial, palidez, palpitaciones, hipotensión arterial, dolor torácico, asma bronquial, disnea, edema pulmonar. hepatitis, ictericia colestásica, insuficiencia hepática, dermatitis exfoliativa, síndrome de Lyell, exantema maculopapular, prurito, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria, reacciones de hipersensibilidad, reacciones hematológicas, disgeusia, alteraciones de la vista, acúfenos, hipoacusia. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO** Ketorolaco no debe administrarse en forma simultánea con probenecida ya que disminuye la depuración plasmática del Ketorolaco. Ketorolaco disminuye el aclaramiento de pentoxifilina, metotrexato y litio. Con warfarina es posible que el riesgo de hemorragia aumente. La piridoxina antagoniza los efectos de la levodopa, isoniazida, cicloserina, hidralacina y penicilamina son antagonistas y/o aceleran la excreción renal de piridoxina. Disminuye los niveles séricos de fenobarbital. **ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO.** Se ha descrito elevación de las concentraciones séricas de urea y creatinina, inhibición de la agregación plaquetaria, prolongación del tiempo de sangrado, alteración en las pruebas de funcionamiento hepático. La piridoxina puede dar falsas positivas al urobilinógeno, utilizando el reactivo de Ehrlich. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.** Hasta el momento no se han reportado efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.** Se recomienda administrar 1 tableta cada 6 u 8 horas, a criterio del médico puede administrarse hasta por un máximo de 14 días. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL.** Hasta el momento no se ha notificado, sin embargo se recomiendan medidas generales y la suspensión del medicamento. Aunque la piridoxina es relativamente atóxica la administración de más de 2 g diarios por más de dos meses puede producir neuritis sensorial que desaparece lentamente al retirar el medicamento. **PRESENTACIÓN.** Caja con 10 y 30 tabletas **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. Hecho en México: **Laboratorios Senosiain S.A. de C.V.** Camino a San Luis rey 221 Ex Hacienda Sta. Rita, 38137 Celaya. Gto., México.

**BIBLIOGRAFÍA:**

1. IPPA. ESMISEN
2. Farmacocinética y efecto analgésico de una combinación de ketorolaco con vitaminas B, M. en C. Miriam del Carmen Carrasco Portugal, Q.F.B. Selene Isabel Patiño Camacho, Q.F.B. María Elodia Aguilar Cota, Centro de Estudios Biofarmacéuticos, S.C.
3. Las bases farmacológicas de la terapéutica, Goodman Gilman Alfred, Rall W. Theodore. Octava edición, Editorial panamericana.

ESMI-01A-11



SITAGLIPTINA / METFORMINA



sitagliptina



Atorvastatina



pioglitazona



LOSARTAN



AMLODIPINO



Clopidogrel



ÁCIDO ACETILSALICÍLICO



ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938

# Binotal®

## Ampicilina

Experiencia  
y calidad

La ampicilina  
de su preferencia  
ahora en  
**Lakeside®**

- Gracias a su **seguridad**, es utilizado en las **etapas más delicadas** de la vida:
  - Niños.<sup>1</sup>
  - Adultos mayores.<sup>1</sup>
- Ha demostrado **seguridad y eficacia en:**
  - Faringoamigdalitis.<sup>2</sup>
- Infecciones **gastrointestinales.**<sup>3</sup>
- **Primera elección** en infecciones urinarias durante el **embarazo y la lactancia.**<sup>4</sup>

### Presentaciones:

- **Suspensión** de 250 mg/5 mL. Caja con frasco con polvo para 90 mL y medida dosificadora.
- **Cápsulas** de 500 mg. Caja con 20 cápsulas.
- **Tabletas** de 1 g. Caja con 12 tabletas.



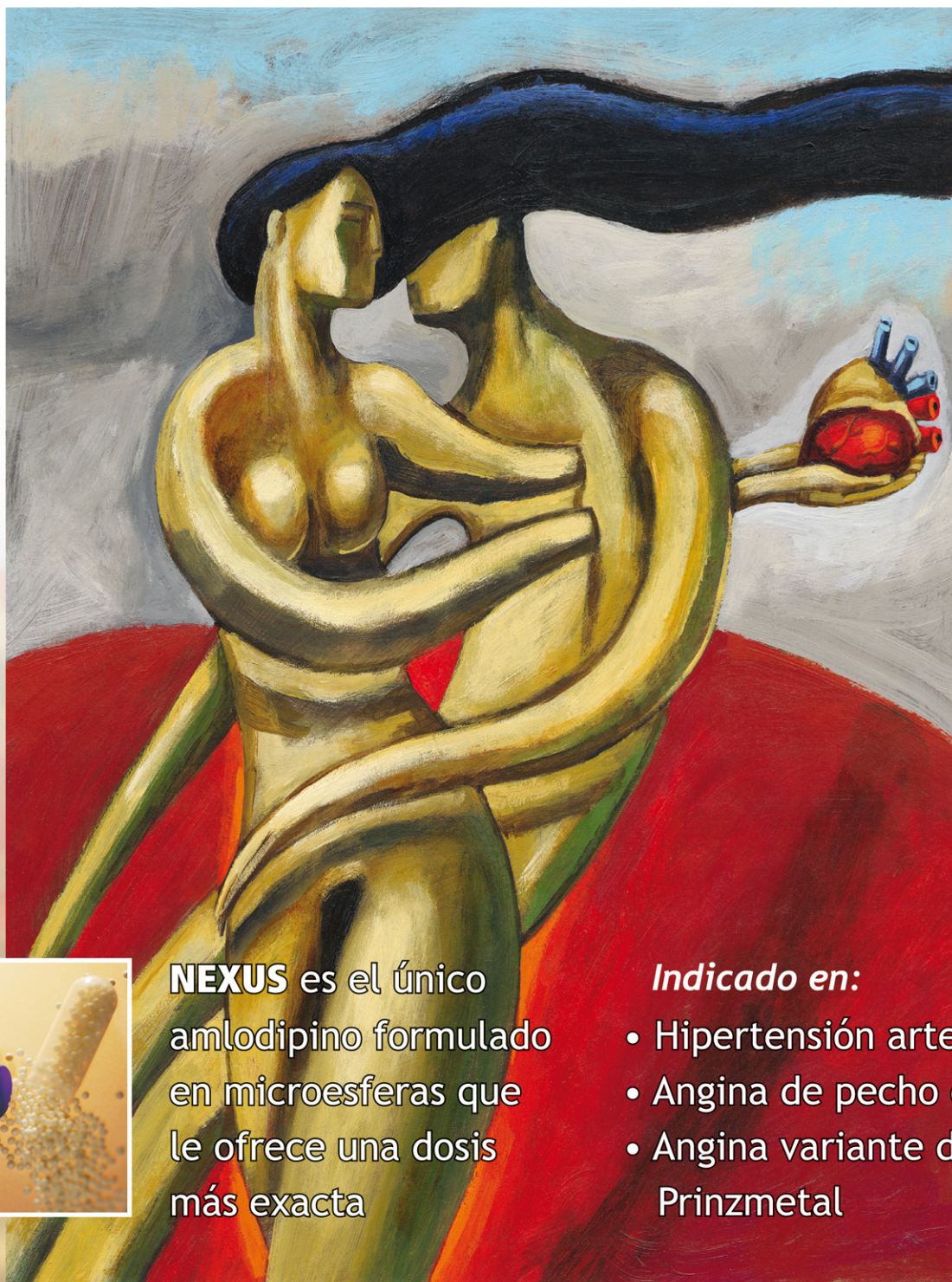
Referencias: 1. Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2007. Guía Sanford, Gilbert D and cols. 2. Adell A y cols. Nuevas evidencias acerca de la eficacia de la ampicilina en la faringoamigdalitis bacteriana. Estudio multicéntrico. Revista Mexicana de Pediatría 2003; 70(1): 3-6. 3. Sánchez L, Rodríguez M. Salmonelosis: fiebre tifoidea. Otras formas clínicas sistémicas. Medicine 1998; 7(79): 3659-3665. 4. Guías de la Sociedad Mexicana de Urología. Capítulo 3: Guía para el tratamiento de las IVU en embarazadas. 2006, pág. 39-46.

**Lakeside®**



# NEXUS<sup>®</sup>

Alta selectividad vascular



**NEXUS** es el único amlodipino formulado en microesferas que le ofrece una dosis más exacta

*Indicado en:*

- Hipertensión arterial
- Angina de pecho estable
- Angina variante de Prinzmetal

# Medicina Interna

## de México



### COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo  
2015-2016

#### Presidente

Rodolfo Cano Jiménez

#### Vicepresidente

Jorge A Aldrete Velasco

#### Primer Secretario

Dr. José Juan Lozano Nuevo

#### Primer Secretario Suplente

Alfredo A Cabrera Rayo

#### Secretario de Actividades Científicas

María del P Cruz Domínguez

#### Segundo Secretario Suplente

Jorge O García Méndez

#### Tesorera

Edith Flores Hernández

#### Subtesorera

Laura Castro Castrezana

#### Secretario de Admisión y Filiales

Faustino Morales Gómez

#### Primer Vocal Suplente

Rubén A Gómez Mendoza

#### Secretario de Comunicación Social

Carlos Lijszain Sklar

#### Segundo Vocal Suplente

Jesús Alcantar Ramírez

#### Editor

Manuel Ramiro H.

#### Coeditor

Asisclo de Jesús Villagómez

#### Consejo Editorial

David Kersenobich

Alberto Liřshitz G.

Adolfo Martínez-Palomo

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)

#### 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 Liřshitz

José Halabe Ch.

Ricardo Juárez Ocaña

##### Comisión de Honor y Justicia

Manuel Ramiro Hernández

##### Comisión de Relaciones Internacionales

Víctor Hugo 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

# 2

Volumen 31  
marzo-abril, 2015

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: José Martí 55, colonia Escandón, México 11800, DF. Tel.: 5678-2811. Fax: 5678-4947. E-mail: [articulos@nietoeditores.com.mx](mailto: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 Pedro 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.



# Neuroflax®

Cobamamida / Tiocholchósido

**Información para Prescribir Reducida.** Neuroflax® Cobamamida/Tiocholchósido. Solución.

**Forma farmacéutica y formulación:** Solución. El frasco ampulla con liofilizado contiene: Cobamamida 20 mg, Excipiente c.b.p. La ampolleta con diluyente contiene: Tiocholchósido 4 mg, Vehículo c.b.p. 4 mL. **Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de algias y contracturas de origen reumático, traumatológico y neurológico: neuralgias, lumbalgias, dorsalgias, lumbociática, lumbosartrosis, algias cervicales y cervicobraquiales, síndromes radicales, cruralgias, migrañas, algias posttraumáticas, traumatismos diversos y contracturas musculares. **Contraindicaciones:** • Hipersensibilidad conocida al tiorcolchósido o a cualquiera de los componentes de la fórmula. • Embarazo y lactancia. • Sujetos con antecedentes alérgicos (asma, eczema). • Reacciones vasovagales previas, debidas a la administración de tiorcolchósido. • Hipersensibilidad conocida a la colchicina, o a sus derivados. **Precauciones generales:** El tiorcolchósido 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 tiorcolchósido no tiene efecto sobre el rendimiento psicomotor. Sin embargo, se han reportado algunos casos de somnolencia. Esto debe considerarse cuando se administre a personas que conducen vehículos y operan maquinaria. **Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:** Se ha evidenciado toxicidad reproductiva del tiorcolchósido 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 tiorcolchósido pasa a la leche materna, Neuroflax® está contraindicado en el periodo de lactación.

**Reacciones secundarias y adversas:** La administración de este producto puede asociarse a: • Reacciones inmunológicas: reacciones anafilácticas, como prurito, urticaria y edema angioneurótico; choque anafiláctico después de inyección intramuscular; • Sistema nervioso: somnolencia; síncope vasovagal, que generalmente ocurre en los minutos siguientes a la inyección intramuscular del tiorcolchósido; • Diarrea, gastralgia, náusea, vómito; • Reacciones cutáneas alérgicas; • Dermatitis acroiforme; • Crisis epilépticas (muy raras; ver Precauciones generales); • Posible dolor en el sitio de la inyección; • Coloración rosada de la orina. **Interacciones medicamentosas y de otro género:** No se han reportado interacciones con otros medicamentos. **Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:** No se ha evaluado el potencial carcinogénico de Neuroflax®. A pesar de que el metabolito más importante es aneugénico, se ha encontrado que el tiorcolchósido está libre de potencial mutagénico cuando se usa a las dosis terapéuticas. Se encontró un efecto teratogénico y toxicidad perinatal del tiorcolchósido a dosis altas. No existe evidencia de efectos teratogénicos del tiorcolchósido a dosis de hasta 3 mg/kg/día. El tiorcolchósido no indujo efectos adversos en la fertilidad, a pesar de la actividad aneugénica de su metabolito. **Dosis y vía de administración:** Instrucciones de aplicación. Con jeringa y aguja esterilizadas, nuevas, introduzca el contenido de la ampolleta en el frasco ampulla y agítese. Hecha la mezcla, la actividad terapéutica se mantiene intacta durante 3 días si se conserva en lugar fresco, con o sin caja. Tratamiento de ataque: un frasco ampulla cada 12 horas, durante 3 días, por vía intramuscular profunda. Tratamiento de sostén: un frasco ampulla cada 24 horas, por vía intramuscular profunda, hasta la desaparición de la sintomatología. En crónicas 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 tiorcolchósido. En caso de haber sobredosisación, se recomienda supervisión médica y medidas sintomáticas. **Presentaciones:** Caja con 1 frasco ampulla con liofilizado y 1 ampolleta con diluyente. Caja con 3 frascos ampulla con liofilizado y 3 ampolletas con diluyente. **Leyendas de protección:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. No se use en el embarazo, lactancia ni en menores de 15 años. No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. No se administre si el cierre ha sido violado. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx. **Nombre y domicilio del laboratorio:** Hecho en México por: Sanofi-Aventis de México, S.A. de C.V. Acueducto del Alto Lerma No. 2, Zona Industrial Ocoyoacac, C.P. 52740, Ocoyoacac, México. Para: Dinafarma S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 10, Parque Industrial Cerrillo II, C.P. 52000, Lerma, México. Distribuido por: Laboratorios Sanfer S.A. de C.V. Hormona No. 2-A, San Andrés Atoto, C.P. 53500, Naulcalpan de Juárez, México. **Número de registro del medicamento ante la secretaria:** Reg. No. 121M79 SSA IV

## Referencias:

1. Umkar AR, Bavaskar SR, Yewale PN. Thiocholchósido as a muscle relaxant: A review. Int J Pharm Bio Sci. 2011;1(3):364-371. 2. Luzun F, Unalan H, Oner N, et al. Multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of thiocholchósido in acute low back pain. Joint Bone Spine. Sep 2003;70(5):356-361 3. Sanofi-Aventis. IPP: Neuroflax. In: COFEPRIS, ed. México: Vademecum IPE (121M79, SSA IV); 2013. 4. Lahoti G. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of aceclofenac + paracetamol + thiocholchósido (arenac-MR) in the treatment of acute low back pain. J Indian Med Assoc. Jan 2012;110(1):56-58. 5. Ketenci A, Ozcan E, Karamursel S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of thiocholchósido and tizanidine in patients with acute low back pain. Int J Clin Pract. Jul 2005;59(7):764-770.

Núm. de entrada: 143300202C2148



sanfer®

# NEXUS®



**NEXUS.** Cápsulas. Amlodipino. **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Cada cápsula contiene: Besilato de amlodipino 5 mg. Excipientes cbp 1 cápsula. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** El besilato de Amlodipino está indicado en el tratamiento inicial de la hipertensión. Enfermos no controlados pueden beneficiarse al agregar amlodipino en su tratamiento, el cual se ha utilizado en combinación con diuréticos, agentes bloqueadores de adrenorreceptores beta o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Amlodipino está indicado en el tratamiento de primera elección en la isquemia del miocardio, ya sea debida a obstrucción fija (angina estable) y/o vasoespasmo/vasoconstricción (angina inestable de Prinzmetal) de los vasos coronarios. Amlodipino puede utilizarse en aquellos casos en que el cuadro clínico inicial sugiera un posible componente vasospástico, pero sin que este hecho se haya confirmado. Este producto puede ser usado solo, como monoterapia, o en combinación con otras drogas antianginosas en pacientes con angina refractaria a los nitratos o bien a dosis adecuadas de betabloqueadores. **CONTRAINDICACIONES:** Está contraindicado en pacientes con sensibilidad conocida a las dihidropiridinas. **PRECAUCIONES GENERALES:** La vida media de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática se prolonga por lo que se debe tener precaución sobre estos pacientes. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** La seguridad de amlodipino durante el embarazo o la lactancia no ha sido establecida. Amlodipino no demostró toxicidad en estudios de reproducción en animales, más que retraso del parto y trabajo de parto prolongado en ratas, con dosificaciones 50 veces mayores a las máximas recomendadas en humanos. De acuerdo con esto, su uso durante el embarazo sólo se recomienda cuando no haya una alternativa más segura y cuando la enfermedad por sí misma conlleva riesgos elevados para la madre y el feto. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Amlodipino es bien tolerado. Estudios clínicos controlados con placebo, que incluyeron pacientes con hipertensión o angina, reportaron como efectos secundarios más comúnmente observados: cefalea, edema, fatiga, somnolencia, náuseas, dolor abdominal, bochornos, palpitaciones y mareos. Otros efectos adversos incluyen: prurito, rash, disnea, astenia, calambres musculares, dispepsia, hiperplasia gingival y rara vez eritema multiforme. Al igual que lo que sucede con otros calcioantagonistas, se han comunicado en raras ocasiones los siguientes efectos adversos que no pueden distinguirse de la historia natural de la enfermedad principal: infarto del miocardio, arritmias (entre las que se incluyen la taquicardia ventricular y la fibrilación auricular) y dolor torácico. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Amlodipino ha sido administrado con seguridad con diuréticos tiazídicos, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitratos de larga acción, nitroglicerina sublingual, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos e hipoglucemiantes orales. Algunos estudios en voluntarios sanos han indicado que la administración simultánea de amlodipino con digoxina no altera los niveles séricos de digoxina o su depuración renal, y que la coadministración de cimetiindina no altera la farmacocinética de la amlodipino. Los datos obtenidos de estudios in vitro con plasma humano, indican que amlodipino no tiene efecto en la unión a proteínas de las drogas estudiadas (digoxina, fentoina, warfarina o indometacina). En voluntarios sanos del sexo masculino, la coadministración de amlodipino no modificó significativamente el efecto de la warfarina sobre el tiempo de protrombina. Un estudio con ciclosporina demostró que amlodipino no modifica significativamente la farmacocinética de esta droga. **PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** A pesar de que su eliminación es renal, la farmacocinética no se modifica en estos pacientes, pudiéndose administrar a dosis normales. Amlodipino no es dializable. Como sucede con otros calcioantagonistas, la vida media de amlodipino se prolonga en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes. El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas pico de amlodipino es similar en los individuos jóvenes y en los ancianos. En los pacientes ancianos, el aclaramiento de Amlodipino tiende a disminuir, lo que resulta en incrementos en el área bajo la curva (ABC) y en la vida media de eliminación. Dichas diferencias no son lo suficientemente significativas como para modificar la dosis usualmente sugerida. Estudios de toxicidad subaguda y crónica en ratas y conejos, no mostraron potencial teratogénico, mutagénico, carcinogénico sobre fertilidad en animales. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral. Tanto para la hipertensión como para la angina, la dosis inicial habitual es de 5 mg de amlodipino una vez al día por vía oral, la cual puede ser incrementada a una dosis máxima de 10 mg al día dependiendo de la respuesta individual. No se requieren ajustes en la dosis de amlodipino cuando se administra concomitantemente con diuréticos tiazídicos, bloqueadores beta e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. **SOBREDOSISACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTÍDOTOS):** La experiencia de sobredosis en humanos es limitada, el lavado gástrico podría ser valioso en algunos casos. Los datos disponibles sugieren que una gran sobredosis podría resultar en una vasodilatación periférica excesiva, con subsecuente hipotensión sistémica prolongada. La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de amlodipino requiere un soporte cardiovascular activo, incluyendo la frecuente vigilancia de la función cardíaca y respiratoria, elevación de las extremidades y atención al volumen circulante y la diuresis. Un vasoconstrictor podría ser útil para restaurar el tono vascular y la presión arterial, siempre y cuando no haya contraindicación para su uso. El gluconato de calcio intravenoso podría ser de beneficio para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio. **PRESENTACIÓN:** Cajas con 10 y 30 cápsulas de 5 mg. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** No se use en el embarazo o lactancia. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños.

Hecho en México por: Laboratorios Senosiain S.A. de C.V., Camino a San Luis Rey No. 221, Celaya, Gto. 38137

Reg. No. 179M98 SSA IV. Autorización IPPR: IEAR-06330022070112/RM2006  
No. de entrada: 083300203A4967

IPAL® Senosiain®

NEXU-01A-09

# Flevox<sup>®</sup>

Levofloxacin

EFICACIA DE AMPLIO ESPECTRO

- **Flevox<sup>®</sup>** fluoroquinolona de **3<sup>a</sup> generación**, de amplio espectro antibacteriano<sup>1</sup>
- **Flevox<sup>®</sup>** está indicado en infecciones:<sup>1</sup>
  - De vías respiratorias:
    - Sinusitis
    - Bronquitis
  - De vías urinarias (simples y complicadas)
  - De piel y tejidos blandos
- **Flevox<sup>®</sup>** posee un **buen perfil** de tolerabilidad<sup>1</sup>
- **Flevox<sup>®</sup>** **fácil de usar** por su posología **1 vez al día**<sup>1</sup>

- **Mejor relación Costo-Beneficio**

#### Presentaciones

Caja con 7 o 14 tabletas de 500 mg



Reg. No. 301M2005 SSA IV



# Stadium®

Dexketoprofeno trometamol



Analgesia pura de  
**GRAN VALOR**

En **DOLOR AGUDO** leve, moderado y severo<sup>1</sup>

**Stadium®**  **Ofrece:**  
Dexketoprofeno trometamol

**Mayor Rapidez, Eficacia y Seguridad analgésicas con menos dosis<sup>2</sup>**

- Lesiones traumatológicas
- Dorsalgia y Lumbalgia • Cefalea y migraña
- Intervenciones quirúrgicas
- Dismenorrea



**00:15**

Minutos por vía **oral** <sup>(3)</sup>

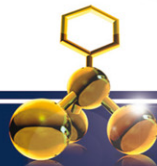
**00:15**

Minutos por vía **IM** <sup>(4)</sup>

**00:10**

Minutos por vía **IV** <sup>(5)</sup>

El enantiómero puro **100%** activo



**sanfer®**

# Vontrol®

Clorhidrato de Difenidol

**Control**  
terapéutico de  
**Vértigo de origen vestibular**  
**Náusea y Vómito**

## Potente acción Antivertiginosa/Antiemética

Inhibición sobre la Zona quimiorreceptora (ZQR)  
y sobre el centro del vómito <sup>(1,2)</sup>



Seguro y confiable  
Vontrol® no causa sedación <sup>(3)</sup>



sanfer®



# Neuroflax®

Cobamamida / Tiocolchicósido

*Relajación y Analgesia en movimiento*

Potente efecto miorrelajante de origen natural, sin efecto sedante<sup>1,2</sup>

con **Doble acción**

**Miorrelajante<sup>3</sup>**  
(Tiocolchicósido)



**Antineurítica<sup>3</sup>**  
(Cobamamida)

En **contracturas musculares agudas o crónicas<sup>1</sup>**

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

**Neuroflax®**  
Cobamamida / Tiocolchicósido

Rompe el círculo vicioso  
**contractura - dolor - contractura<sup>2,4</sup>**

**Ofrece:**

- **Rápido inicio de acción**
- **Efecto prolongado**
- **y Seguridad**
- **No altera el desempeño psicomotor<sup>2,3,4,5</sup>**



# Omuro®

Bromuro de otilonio

*Triple mecanismo de acción*

que mejora los **síntomas globales del SII** en monoterapia.



*Rápido control* DEL DOLOR  
Y MALESTAR ABDOMINAL<sup>1,2</sup>



*Excelente perfil de seguridad*  
Y BUENA TOLERABILIDAD<sup>1,2</sup>



*Omuro® Menor incidencia de recaídas*  
POST TRATAMIENTO<sup>1,2</sup>



1. Otilonium Bromide Improves Frequency of Abdominal Pain, Severity of Distention to Relapse in Patients With Irritable Bowel Syndrome. 2011. 2. Quaternary Ammonium Derivatives as Spasmolytics for Irritable Bowel Syndrome. S. Evangelista\*, Menarini Ricerche SpA, Preclinical Development, Florence, Italy.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA. IPP-A. OMURO. Tabletas (Bromuro de Otilonio). FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada tableta contiene: Bromuro de otilonio 40 mg. Excipiente c.b.p. 1 tableta. INDICACIONES TERAPÉUTICAS: OMURO está indicado en el síndrome de intestino irritable (SII) y en condiciones espásmicas dolorosas del segmento distal del tracto intestinal. También se puede utilizar como premedicación para las endoscopias del tracto gastrointestinal. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA: OMURO es un espasmolítico de acción musculotrópica, es decir, actúa directamente sobre la contracción muscular. Tiene como efecto evitar el espasmo, haciendo desaparecer el dolor y restableciendo el funcionamiento del órgano implicado. Farmacológicamente, el grupo amonio cuaternario del bromuro de otilonio es miorelajante y antiespasmódico selectivo, carece de los efectos colaterales propios de los fármacos anticolinérgicos y de los efectos sistémicos de los agonistas del calcio. OMURO se caracteriza por actuar sobre el espasmo y la hipertonia del músculo liso intestinal sin alterar el peristaltismo. El mecanismo de acción de OMURO consiste en el bloqueo de los canales de calcio presentes en el músculo liso. Ello supone el bloqueo, tanto de la entrada de Ca<sup>++</sup> en las células, como de la liberación de Ca<sup>++</sup> de los depósitos intracelulares. Parecería que el bloqueo de estos canales también implica el bloqueo de la liberación de transmisores desde las terminaciones nerviosas que inervan las células del músculo liso. Los estudios farmacocinéticos realizados por cromatografía de gases y/o con bromuro de otilonio marcado con C-14 en voluntarios sanos y en pacientes adecuados para el uso del fármaco confirman la acción exclusivamente local del fármaco. La absorción oral resultó ser muy limitada. En plasma sólo se encontraron trazas de radioactividad. La excreción urinaria fue del 0.71 (0.12/0.9) para un período de 7 días. La radioactividad restante (97.14.5%) se recuperó sin cambios estructurales en la droga, como quedó demostrado por el examen cromatográfico de las heces fecales. La excreción total en orina y heces fecales fue de 97.84.5% en 7 días. Con el objetivo de confirmar el perfil farmacocinético demostrado por vía oral, se realizaron estudios administrando el fármaco directamente sobre la mucosa intestinal en dosis elevadas. El pico de concentración plasmática de OMURO se alcanzó en la primera hora, observándose niveles muy bajos (media 21.68 ng/ml, SD 16.85 ng/ml). A las 4 horas los niveles isólares fueron muy bajos o prácticamente indetectables. Este estudio confirma que la absorción local del bromuro de otilonio administrado en forma de solución es mínima. Estos resultados son previsibles, dada la escasa liposolubilidad de la molécula. En otro ensayo con características idénticas, se demostró que después de la administración oral o local (sobre la mucosa intestinal) de bromuro de otilonio marcado con C-14, la concentración del fármaco se localiza preferente en el músculo liso del intestino grueso, lo que indica su selectividad de acción. CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al principio activo. No debe administrarse a pacientes con problemas obstructivos intestinales. PRECAUCIONES GENERALES: El medicamento deberá emplearse con precaución en pacientes con glaucoma, hipertrofia prostática y estenosis pilórica. PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO EN EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: Aun cuando no hay reportes de embriotoxicidad, teratogenicidad o efectos mutagénicos en animales, al igual que otros medicamentos, OMURO solamente podrá ser administrado a mujeres embarazadas o lactando en caso de ser absolutamente necesario y bajo estricta vigilancia médica. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: A la dosis usual OMURO es generalmente bien tolerado. Eventualmente puede causar una ligera sensación de cansancio, náusea o ardor de estómago en las personas sensibles. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: se recomienda tener cuidado al administrarse junto con amantadina y antidepresivos tricíclicos ya que se puede incrementar el riesgo de síntomas anticolinérgicos y/o leon paralijsico. Con fenotiazinas puede inhibir el efecto de los neurolepticos. Con nitrofurantoina incrementa su efecto y con paracetamol retrasa la respuesta del mismo. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO: No se han reportado hasta el momento. PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: No se han reportado alteraciones en el aparato reproductor ni sobre la fertilidad de los animales estudiados. Tampoco existen reportes sobre efectos carcinogénicos, mutagénicos y/o teratogénicos. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: oral. La dosis recomendada es de 1 tableta de OMURO dos o tres veces al día. Es recomendable que las tabletas se tomen con agua antes de los alimentos. La duración del tratamiento puede variar de 4 a 6 semanas. En caso de que reaparezca la sintomatología dolorosa, el médico deberá evaluar la conveniencia de instaurar un nuevo tratamiento. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: En animales OMURO ha demostrado ser atóxico. En el caso de una sobredosis en humanos se esperan los mismos resultados. Si es necesario se puede administrar un tratamiento sintomático y/o de soporte general. PRESENTACIONES: caja con 15 y 30 tabletas de 40 mg en envase de burbuja. RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO: Consérvese a temperatura ambiente o no más de 30 °C y en lugar seco. LEYENDAS DE PROTECCIÓN: Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. Su uso durante el embarazo queda bajo la responsabilidad del médico. © Marca registrada. Hecho en Alemania por: Berlin Chemie AG, Glienicke Weg 125, 12489 Berlin, Alemania. Acondicionado por: Grimm, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Díez Riega No. 11, Parque Industrial El Cerrillo II, C.P. 52000, Lerma, Edo. de México. Bajo licencia. F.I.R.M.A. S.p.A. Vía di Scandocci 37, 50143, Florencia, Italia. Distribuido por: Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Hormona No. 2-A. Col. San Andrés Atlixo, C.P. 53500, Naucaupan de Juárez, Edo. de México. Sanfer® Reg. No. 112M2008 SSA IV. Clave IPP-A.



## CONTENIDO

## CONTENTS

### EDITORIAL

- 123 **Oliver Sacks**  
*Manuel Ramiro H*

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 125 **Fentermina y topiramato contra fentermina más placebo en pacientes con sobrepeso u obesidad clase I o II**  
*Antonio Hernández-Bastida*
- 137 **Efecto de liraglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlada con hipoglucemiantes orales**  
*Carlos J Castro-Sansores, Ana Cristina Franco-Marín, Germán Martínez-Díaz*
- 145 **Evaluación de las concentraciones séricas de CK-BB como diagnóstico en enfermedad vascular cerebral isquémica**  
*Cindy Gracia-Reyes, David Dávila-Sosa, Elizabeth Rodríguez-Romero, David Castro-Serna, Alberto Melchor-López*
- 150 **Tenofovir y su relación con osteoporosis en pacientes con VIH**  
*Araceli Cruz-Rodríguez, Luis Javier Castro-D'Franchis, Abraham Emilio Reyes-Jiménez*
- 155 **Anemia e inflamación con la administración de estimulantes de la eritropoyesis y su resistencia en hemodiálisis**  
*María Berenice Rodríguez y Rodríguez, Luis Javier Castro-D'Franchis, Abraham Emilio Reyes-Jiménez, César Augusto López-Urtiz*
- 164 **Utilidad del índice CROP como marcador pronóstico de extubación exitosa**  
*Eduardo Adolfo Montaña-Alonso, Nayeli Gabriela Jiménez-Saab, Germán Vargas-Ayala, Jorge Luis García-Sánchez, Mauricio Eduardo Rubio-Sánchez, Martín de Jesús Reyna-Ramírez, Andrés Ledesma-Velázquez*

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 174 **Hemofilia adquirida. Una causa rara de hemorragia obstétrica**  
*Denise N Benardete-Harari, Ana Gabriela Sánchez-Cárdenas, Diego Meraz-Ávila, Haiko Nellen-Hummel, José Halabe-Cherem*
- 181 **Derrame pleural: ruta diagnóstica inicial**  
*José Carlos Herrera-García, Rubén Sánchez-Pérez*

### EDITORIAL

- 123 **Oliver Sacks**  
*Manuel Ramiro H*

### ORIGINAL ARTICLES

- 125 **Phentermine and topiramato vs phentermine plus placebo in patients with overweight or obesity class I or II**  
*Antonio Hernández-Bastida*
- 137 **Effect of liraglutide in patients with diabetes mellitus type 2 not-controlled with oral hypoglycemic drugs**  
*Carlos J Castro-Sansores, Ana Cristina Franco-Marín, Germán Martínez-Díaz*
- 145 **Assessment of serum levels of CK-BB as diagnosis of ischemic cerebral vascular disease**  
*Cindy Gracia-Reyes, David Dávila-Sosa, Elizabeth Rodríguez-Romero, David Castro-Serna, Alberto Melchor-López*
- 150 **Tenofovir and its relation to osteoporosis in HIV-patients**  
*Araceli Cruz-Rodríguez, Luis Javier Castro-D'Franchis, Abraham Emilio Reyes-Jiménez*
- 155 **Anemia and inflammation with the administration of erythropoiesis stimulants and its resistance in hemodialysis**  
*María Berenice Rodríguez y Rodríguez, Luis Javier Castro-D'Franchis, Abraham Emilio Reyes-Jiménez, César Augusto López-Urtiz*
- 164 **Usefulness of CROP index as prognosis marker of successful extubation**  
*Eduardo Adolfo Montaña-Alonso, Nayeli Gabriela Jiménez-Saab, Germán Vargas-Ayala, Jorge Luis García-Sánchez, Mauricio Eduardo Rubio-Sánchez, Martín de Jesús Reyna-Ramírez, Andrés Ledesma-Velázquez*

### REVIEW ARTICLES

- 174 **Acquired hemophilia. A rare cause of obstetric hemorrhage**  
*Denise N Benardete-Harari, Ana Gabriela Sánchez-Cárdenas, Diego Meraz-Ávila, Haiko Nellen-Hummel, José Halabe-Cherem*
- 181 **Pleural effusion: an initial diagnostic route**  
*José Carlos Herrera-García, Rubén Sánchez-Pérez*





- 191 Hipertensión arterial primaria: tratamiento farmacológico basado en la evidencia**  
*Carlos A Andrade-Castellanos*

### CASOS CLÍNICOS

- 196 Dilatación gástrica aguda como complicación tardía de funduplicatura Nissen**  
*Jorge Luis Ángeles-Velázquez, José Fernando Hernández-Amador, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico L Rodríguez-Weber*
- 203 Evento vascular isquémico secundario a endocarditis infecciosa**  
*Andrés Domínguez-Borgúa, José Andrés Jiménez-Sánchez, Víctor Francisco Izaguirre, Victoria Adriana Palacios-Campos, Anabel Bailón-Becerra, Silvia Castañeda-Espinosa, Carlos Eduardo Gallardo-Rivera*
- 210 Síndrome de Conn**  
*Eileen Liberata Uresti-Flores, Luis Gerardo Saucedo-Treviño, Héctor Gámez-Barrera, Mario Melo-Gastón, Everardo Valdés-Cruz, Laura Elizabeth García-de León*
- 217 Parálisis hipocalémica como manifestación de enfermedad de Graves**  
*Antonio Felipe Del Río-Prado, Julia Aurora González-López, Francisco Casillas-Villafaña*
- 223 Coma mixedematoso**  
*Andrés Domínguez-Borgúa, Marco Tulio Fonseca-Entzana, Miguel Ángel Trejo-Martínez*

### RINCÓN DEL INTERNISTA

- 229 ¡Crear o morir! La esperanza de América Latina y las cinco claves de la innovación**  
*Manuel Ramiro H*
- 229 Vivir es resistir**  
*Manuel Ramiro H*

- 191 Primary hypertension: evidence-based pharmacotherapy**  
*Carlos A Andrade-Castellanos*

### CLINICAL CASES

- 196 Acute gastric dilatation as late complication of Nissen fundoplication**  
*Jorge Luis Ángeles-Velázquez, José Fernando Hernández-Amador, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico L Rodríguez-Weber*
- 203 Cerebrovascular ischemic event secondary to infectious endocarditis**  
*Andrés Domínguez-Borgúa, José Andrés Jiménez-Sánchez, Víctor Francisco Izaguirre, Victoria Adriana Palacios-Campos, Anabel Bailón-Becerra, Silvia Castañeda-Espinosa, Carlos Eduardo Gallardo-Rivera*
- 210 Conn's syndrome**  
*Eileen Liberata Uresti-Flores, Luis Gerardo Saucedo-Treviño, Héctor Gámez-Barrera, Mario Melo-Gastón, Everardo Valdés-Cruz, Laura Elizabeth García-de León*
- 217 Hypokalemic paralysis as manifestation of Graves' disease**  
*Antonio Felipe Del Río-Prado, Julia Aurora González-López, Francisco Casillas-Villafaña*
- 223 Myxedema coma**  
*Andrés Domínguez-Borgúa, Marco Tulio Fonseca-Entzana, Miguel Ángel Trejo-Martínez*

### THE INTERNIST'S CORNER

- 229 ¡Crear o morir! La esperanza de América Latina y las cinco claves de la innovación**  
*Manuel Ramiro H*
- 229 Vivir es resistir**  
*Manuel Ramiro H*

# Ulsen® PCS

el IBP preciso

Ulsen® 20 mg

- Formulación en microesferas
- Cubierta gastrorresistente
- Liberación en el sitio preciso
- Máxima absorción
- pH >4



Ketorolaco trometamina más vitaminas **B1** **B6** **B12**

# Esmisen®

## *Fusión que restablece*

**Asociación  
Innovadora  
y Patentada**

**ÚNICA  
EN EL MUNDO**

**Esmisen** tabletas, es una formulación innovadora que le ofrece dos beneficios:

**ACCIÓN  
ANALGÉSICA**

**Ketorolaco  
trometamina**

**ACCIÓN  
ANTINEURÍTICA  
vitaminas**

**B1** **B6** **B12**

### SINERGIAS

Elimina el dolor periférico por bloqueo de la producción de prostaglandinas, responsables de la estimulación de los nociceptores

Restaura la integridad de la neurona y regula el umbral de estimulación de los nociceptores periféricos <sup>1,2,3</sup>

**Eficacia terapéutica**

en modelos experimentales y estudios clínicos en pacientes con

## dolor de moderado a severo

**Seguridad** demostrada para sus pacientes debido a la actividad sinérgica de su formulación ya que con 5 mg de Ketorolaco más el efecto antineurítico de las Vitaminas **B1** **B6** **B12** se logra tener un beneficio analgésico con menor incidencia de efectos adversos.

Por su acción analgésica y su poder antineurítico está indicado para el tratamiento de:

**Dolor Posquirúrgico**  
**Dorsalgias**  
**Lumbalgia**  
**Cervicalgia**  
**Radiculitis**

**Neuropatías**  
**Neuritis periférica**  
**Neuralgias**  
**Diabética**  
**Posherpética**



## Oliver Sacks

Manuel Ramiro H

Editor

Oliver Sacks distinguidísimo neurólogo y escritor, inglés que después de hacerse médico en el Reino Unido acudió primero a Canadá y después a Estados Unidos a estudiar neurología y desde entonces ejerció en Nueva York especialmente en la Universidad aunque su campo de acción fue más amplio y ejerció en muy diversos sitios asilos, hospitales, centros de atención especial además de ejercer su especialidad en el hospital de la universidad, además ha sido profesor huésped en muchas universidades de diversos países, ha recibido muy diversos galardones por su trabajo en neurología y sus actividades literarias. Actualmente es miembro de la Academia Americana de las Artes y las Letras.

Pronto inició su actividad científica, su primer trabajo apareció publicado en 1964,<sup>1</sup> varios años dedica sus esfuerzos a las acciones de L-dopa en diversas situaciones,<sup>2-12</sup> su más reciente publicación apareció en Nature en abril de 2015 y está escrita alrededor de Mountcastle un también muy distinguido neurólogo americano.<sup>13</sup>

También pronto empezó a incursionar en otros ámbitos de la escritura, en un género que después ha sido catalogada como “*neuorelatos*” en donde a través de su experiencia como neurólogo y como médico relataba las experiencias de sus pacientes, en este tipo de relatos adquirió un enorme prestigio, aunque también no pocos detractores. Su primera obra Migraña de 1970 resultó todo un éxito de lectores y de crítica; siguió por este derrotero escribiendo muchas más obras una de las más famosas es quizá *Despertares*, en el que relata la respuesta de unos pacientes con encefali-

titis letárgica al usar L-dopa, esta obra fue la base para una película realizada unos años después que tuvo un gran éxito de taquilla y de crítica y fue candidata a varios premios Óscar. Fue muy aplaudido por conseguir acercar al gran público incluidos los pacientes, las complejidades de algunos síntomas y padecimientos neurológicos, pero sus detractores lo criticaron por, al decir de algunos, ser obras sin sustento científico sólido. *Despertares* aunque resulta una obra de difícil clasificación habla sobre las experiencias de y con un grupo de pacientes, pero como habíamos comentado Sacks había dedicado años al estudio de la L-dopa que fue la sustancia que se administró a los pacientes con encefalitis letárgica. *Musicofilia* y *Alucinaciones* son dos obras en las que habla de la música como fenómeno neurológico, como síntoma de algunas alucinaciones y como recurso terapéutico; pero también tiene trabajos publicados al respecto.<sup>14,15</sup>

En fecha reciente,<sup>16</sup> publicó un artículo periódico (género en el que también incursionó) muy interesante, *Al cumplir los 80*, en el que comentaba de una manera muy optimista a la vez que con una sencillez extraordinaria sus logros, sus planes y sus pendientes al llegar a esa edad, creo que se trata de un ejemplo de reflexión de meditación y de planeación, culminando con dos frases una suya *Tengo ganas de tener 80 años* y otra de Francis Crick: *Cuando me llegue la hora espero poder morir en plena acción*. Desgraciadamente hace unos días ha escrito otro artículo,<sup>17</sup> en el que nos hace saber que está muy enfermo y que fallecerá pronto, en un escrito otra vez lleno de sinceridad, sencillez



y valentía cuenta algunas de sus sensaciones, relata algunas cosas que destacan y ejemplifican su valía, piensa terminar algunos libros, gozar de sus amistades y de ser posible viajar que era uno de sus pendientes desde su artículo anterior. Termina también con algunas frases conmovedoras y aleccionadoras. No puedo fingir que no tengo miedo. He amado y he sido amado. He sido un ser sensible, un animal pensante en este hemoso planeta.

Conmovedores los dos escritos, creo que debemos leer la autobiografía de Sacks, *On the Move*, aún no traducida al español y esperar sus últimos libros, en tanto podemos releer todos sus *neurorelatos* que son una verdadera lección en varios sentidos, además que son muy divertidos.

## REFERENCIAS

1. Herrmann C, Jr. Aguilar MJ, Sacks OW. Hereditary photomyoclonus associated with diabetes mellitus, deafness, nephropathy, and cerebral dysfunction. *Neurology* 1964;14:212-221.
2. Sacks O. The origin of "Awakenings". *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;287:1968-1969.
3. Sacks OW. Acquired Tourettism in adult life. *Adv Neurol* 1982;35:89-92.
4. Sacks OW, Kohl MS, Messeloff CR, Schwartz WF. Effects of levodopa in Parkinsonian patients with dementia. *Neurology* 1972;22:516-519.
5. Sacks OW. Parkinsonism--a so-called new disease. *Br Med J* 1971;4:111.
6. Sacks OW, Messeloff CR, Schwartz WF. Long-term effects of levodopa in the severely disabled patient. *JAMA* 1970;213:2270.
7. Sacks OW, Kohl M. L-dopa and oculogyric crises. *Lancet* 1970;2:215-216.
8. Sacks OW, Kohl M. Incontinent nostalgia induced by L-dopa. *Lancet* 1970;1:1394.
9. Sacks OW, Messeloff C, Scharz W, Goldfarb A, Kohl M. Effects of L-dopa in patients with dementia. *Lancet* 1970;1:1231.
10. Sacks OW, Kohl M, Schwartz W, Messeloff C. Side-effects of L-dopa in postencephalic parkinsonism. *Lancet* 1970;1:1006.
11. Sacks OW, Ross SJ, DePaola DP, Kohl MS. Abnormal mouth-movements and oral damage associated with L-DOPA treatment. *Ann Dent*. 1970;29:130-144.
12. Sacks OW. L-dopa for progressive supranuclear palsy. *Lancet* 1969;2:591-592.
13. Sacks O. Vernon Mountcastle: Laboratory work is 'like falling in love'. *Nature* 2015;520:33. doi: 10.1038/520033d.
14. Sacks O. The power of music. *Brain* 2006;129:2528-2532.
15. Sacks O. Hallucinations of musical notation. *Brain* 2013;136:2318-2322.
16. Oliver Sacks. Al cumplir los 80. *El País*. 13 de julio de 2013.
17. Oliver Sacks. De mi propia vida. *El País* 21 de febrero de 2015.

# Línea *cardiometabólica*

nuevo



nuevo



*Es eficaz, es accesible, es calidad Liomont.*

# Línea *cardiometabólica*



**Acciones integrales para un problema latente**

No. de autorización SSA: 143300202C6914





# Fentermina y topiramato contra fentermina más placebo en pacientes con sobrepeso u obesidad clase I o II

Antonio Hernández-Bastida

Médico internista, Medicina Crítica, Nuevo Hospital Obregón.

## RESUMEN

**Antecedentes:** la obesidad tiene elevada prevalencia en México y se ha despertado gran interés en la generación de nuevos tratamientos.

**Objetivos:** caracterizar la eficacia y seguridad de fentermina más topiramato en pacientes con sobrepeso u obesidad clase I o II y evaluar el efecto de la combinación en los factores de riesgo y su seguridad.

**Material y método:** estudio comparativo, con distribución al azar, doble-ciego, prospectivo, de grupos paralelos, en el que se incluyeron hombres y mujeres de 18 a 60 años de edad con sobrepeso u obesidad. Los pacientes se asignaron a uno de los siguientes grupos: fentermina (7.5 mg) más topiramato (50 mg); fentermina (15 mg) más topiramato (100 mg); fentermina (15 mg) más placebo y fentermina (30 mg) más placebo una vez al día durante 12 semanas. El régimen dietético se elaboró de manera individual de acuerdo con las preferencias alimentarias del paciente para asegurar el apego a la dieta.

**Resultados:** el grupo que recibió fentermina (15 mg) más topiramato (100 mg) fue el que registró mayores reducciones en el peso corporal, índice de masa corporal, cadera, cintura e índice cintura-cadera e indujo reducciones más pronunciadas en las variables metabólicas (lípidos y glucosa). La fentermina a dosis de 30 mg causó reducciones significativas en el peso, el índice de masa corporal y variables metabólicas; menores en el grupo de fentermina más topiramato. Los eventos adversos más frecuentes fueron parestesias y sequedad de boca, que disminuyeron en frecuencia e intensidad al continuar el tratamiento.

**Conclusiones:** la combinación de fentermina más topiramato es segura y eficaz en la reducción de peso y las variables metabólicas y ofrece una nueva alternativa en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad.

**Palabras clave:** fentermina, topiramato, dosis bajas, sobrepeso, obesidad, eficacia y seguridad.

## Phentermine and topiramato vs phentermine plus placebo in patients with overweight or obesity class I or II

Recibido: 3 de octubre 2014

Aceptado: 14 de enero 2015

**Correspondencia:** Dr. Antonio Hernández Bastida  
Álvaro Obregón 127  
06700 México, DF  
antoniohernandezbastida@hotmail.com

## ABSTRACT

**Background:** Obesity has highly prevalence in Mexico and represents seriously implications over health, so new treatments have awakened a great interest.

**Este artículo debe citarse como**

Hernández-Bastida A. Fentermina y topiramato contra fentermina más placebo en pacientes con sobrepeso u obesidad clase I o II. Med Int Méx 2015;31:125-136.



**Objectives:** To characterize the efficacy and safety of the combination of phentermine plus topiramate in overweight, obesity type I and obesity type II patients and evaluate the impact of the combination over risk and safety factors.

**Material and method:** A comparative, randomized, double-blind, prospective, parallel groups trial was done including male and female patients from 18 to 60 years old with overweight or obesity diagnosis. Patients were allocated in one of the following treatment groups: Phentermine (7.5 mg) plus topiramate (50 mg); phentermine (15 mg) plus topiramate (100 mg); phentermine (15 mg) plus placebo and phentermine (30 mg) plus placebo daily during 12 weeks. The dietetic regimen was performed in individual way in agreement with the alimentary preferences of each patient by the nutriologist, for assure diet compliance.

**Results:** The phentermine (15 mg) plus topiramate (100 mg) showed the greatest reductions in weight, BMI, waist and hip circumference, also in the metabolic variables (lipids and glucose) the reductions were the most significant. Phentermine 30 mg group showed also significant reductions in body weight, BMI, waist and hip circumference and in the metabolic variables (lipids and glucose), but these reductions were lowest than phentermine plus topiramate group. The most frequent side events were paresthesias and dry mouth, these effects decreased in frequency and intensity during the study.

**Conclusions:** Phentermine plus topiramate demonstrated to be safe and efficient over weight and metabolic variables and this combination could be a new alternative treatment for overweight and obesity.

**Key words:** phentermine, topiramate, low doses, overweight, obesity, efficacy, safety.

## ANTECEDENTES

El aumento de peso exagerado condicionado por una ingestión elevada y conductas sedentarias se denomina obesidad exógena y se considera sobrepeso en adultos cuando el índice de masa corporal (IMC) es mayor de 27 kg/m<sup>2</sup> y en la población de talla baja, mayor de 25.<sup>1</sup> Las tasas de sobrepeso y obesidad han alcanzado proporciones epidémicas en todo el mundo; en América Latina la epidemia trasciende las fronteras socioeconómicas y aqueja por igual a ricos y pobres, así como a personas de todas las edades.

La obesidad es una enfermedad frecuente en México y en el resto del mundo. Según la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas, la prevalencia de sobrepeso en los adultos (IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>) y de obesidad (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) es de 60.7 y 25.1% en hombres y de 56.3 y 14.9% en mujeres, respectivamente.<sup>2</sup> En Estados Unidos, Williamson<sup>3</sup> determinó la incidencia a 10 años de sobrepeso (IMC > 27.8 kg/m<sup>2</sup> en hombres y > 27.3 kg/m<sup>2</sup> en mujeres) y mayor ganancia de peso (incremento de IMC > 5 kg/m<sup>2</sup>) en adultos estadounidenses. El pico de incidencia de sobrepeso ocurrió en sujetos con edades entre 35 y 44 años (16.3% en hombres y 13.5% en mujeres),



la incidencia más baja se observó en el grupo de edad mayor. La incidencia de mayor ganancia de peso fue más prominente en el grupo de edad de 25 a 34 años (3.9% en hombres y 8.4% en mujeres), seguido de disminución a mayor edad. Las mujeres afroamericanas de 25 a 34 años de edad ganaron más peso y tuvieron una incidencia más alta de ganancia de peso que el grupo de mujeres blancas. Williamson<sup>4</sup> también reportó que la media de los cambios ocurridos a 10 años fue de 2 kg (0.9 a 3.1) y 1.9 kg (1.5 a 2.3) con intervalo de confianza de 95% para mujeres afroamericanas y blancas, respectivamente.

La prevalencia de obesidad se está incrementando en todo el mundo. Por ejemplo, la prevalencia de obesidad en el adulto (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) en Estados Unidos se incrementó de 10.4% en 1960-1962, a 11.8% en 1971-1974, a 12.2% en 1976-1980 y a 19.5% en 1988-1994 en hombres (edad > 20 años) y en 15.1, 16.1, 16.3 y 25% en mujeres, respectivamente.<sup>5,6</sup>

En el estudio realizado en el Hospital General de México de la Secretaría de Salud, por Sánchez-Reyes y colaboradores,<sup>7</sup> la incidencia acumulada fue de 1.8% para IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, 7.4 % para IMC entre 27 y 29.9 kg/m<sup>2</sup> y 6.6% para IMC de 25 a 26.9 kg/m<sup>2</sup> en hombres y 6.7, 9.7 y 7.5% en mujeres, respectivamente. Si definimos sobrepeso y obesidad como IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>, la incidencia fue de 8.5 y 9.5% en hombres y mujeres, respectivamente.

La Encuesta Nacional de Salud en México informó que casi dos terceras partes de la población adulta tuvieron un IMC por arriba de lo normal. La obesidad, más de 30 kg/m<sup>2</sup> de IMC, se diagnosticó en 23.7% de los casos; el sobrepeso, entre 25 y 25.9 kg/m<sup>2</sup>, se diagnosticó en 38.4%; 36.2% tuvo un IMC ideal, entre 18.5 y 24.9 kg/m<sup>2</sup>; al extrapolar los datos, lo anterior indica que existen alrededor de 30 millones de adultos en México con sobrepeso

u obesidad, 18.5 millones y 11.4 millones, respectivamente. La prevalencia de obesidad fue casi 50% mayor en las mujeres (28.1%) que en los hombres (18.6%); en contraste, el sobrepeso fue ligeramente mayor en el sexo masculino: 40.9 vs 36.1%.<sup>8</sup>

La piedra angular del tratamiento de la obesidad son los cambios en el estilo de vida. Sin embargo, esto resulta difícil para la mayoría de los enfermos. Si después de seis meses de disminución en la ingestión calórica e incremento en la actividad física, el paciente no ha perdido peso se debe considerar el tratamiento médico. El tratamiento farmacológico va dirigido a los siguientes objetivos: reducir el apetito, alterar la absorción de nutrientes o incrementar la termogénesis.<sup>9</sup> Aun con tratamiento farmacológico se debe continuar con los cambios en el estilo de vida, porque de no hacerlo, la pérdida de peso es menor.

Las guías de tratamiento de la obesidad recomiendan el tratamiento farmacológico para pacientes con un IMC mayor a 30 kg/m<sup>2</sup> o mayor a 27 kg/m<sup>2</sup> y que tengan alguna comorbilidad, como hipertensión arterial, diabetes o dislipidemia.<sup>10</sup> El tratamiento farmacológico es apropiado para los casos que están en riesgo de complicaciones debido a la obesidad y quienes no tienen contraindicaciones para la administración de medicamentos.

La fentermina es una amina simpaticomimética aprobada por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos en 1959 con una dosis de hasta 37.5 mg/día para el tratamiento de la obesidad a corto plazo. La fentermina incrementa el estímulo de la liberación hipotálamica de noradrenalina sin efectos detectables en la serotonina.<sup>11</sup> El mecanismo de acción de los medicamentos catecolaminérgicos, como la fentermina, incluye el incremento de la actividad de la dopamina y noradrenalina en el sistema nervioso central (ambas catecolaminas) y sero-

tonina (una indolamina). Los estudios clínicos en humanos sugieren que los agentes simpaticomiméticos incrementan el gasto de energía.<sup>12,13</sup> En animales, los simpaticomiméticos incrementan el gasto de energía<sup>14</sup> a través del incremento de la termogénesis.<sup>15</sup> Los fármacos que actúan sobre neurotransmisores monoaminérgicos que reducen el apetito están involucrados en la disminución de la concentración del neuropéptido Y, incremento de la pro-opiomelanocortina<sup>16</sup> e incremento en los péptidos anorexigénicos en el hipotálamo,<sup>17</sup> entre otros efectos potenciales.

El topiramato es un monosacárido sulfamato sustituido derivado de una azúcar natural, la d-fructuosa. El topiramato puede reducir la actividad convulsiva por modificación de la excitación de los canales de sodio activados por voltaje y calcio, antagonizando los receptores del ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol (AMPA) y aumentando las corrientes inhibitorias mediadas por el receptor del ácido gamma-aminobutírico.<sup>18</sup> El topiramato tiene varios mecanismos potenciales implicados en la pérdida de peso. Como actúa en el sistema nervioso central, tiene efectos que alteran en éste el equilibrio calórico. El antagonismo de los receptores AMPA puede reducir las ansias de comer compulsiva o adictivamente,<sup>19</sup> lo que apoya la efectividad del topiramato en aliviar los trastornos de la alimentación<sup>20</sup> y su efectividad en reducir otros comportamientos adictivos.<sup>21</sup> La activación de los receptores gabaérgicos puede disminuir la alimentación inducida por la noche y privación de alimento.<sup>22</sup> La disminución de la alimentación durante la privación calórica favorece la persistencia de la pérdida de peso. Mientras que los estudios en animales sugieren que el topiramato puede incrementar las concentraciones de neuropéptido Y en el hipotálamo (un efecto que parece promover el equilibrio calórico positivo),<sup>23,24</sup> el topiramato también parece incrementar las concentraciones hipotalámicas de hormona liberadora de corticotropina, que puede ser catabólica.<sup>25</sup> La anorexia comúnmente

se reporta con topiramato; sin embargo, éste no reduce objetivamente el apetito durante la pérdida de peso. La falta de incremento de hambre y de apetito durante la pérdida de peso puede reflejar un efecto acumulativo de los efectos anorexigénicos del topiramato contra los efectos orexigénicos promovidos por este medicamento por la pérdida de grasa o el déficit de energía relacionado a través de otros mecanismos.

Existe evidencia clínica que avala la seguridad y la eficacia de la combinación entre un simpaticomimético y el topiramato. Un estudio que incluyó a 866 pacientes<sup>26</sup> demostró que la combinación de fentermina con el topiramato junto con modificación del estilo de vida fue bien tolerada y efectiva durante 52 semanas, con cambios significativos en la pérdida de peso incluso de 10.5% y este efecto se mantuvo durante 108 semanas. La combinación también se asoció con reducciones sostenidas en las manifestaciones clínicas de las enfermedades cardiometabólicas relacionadas con el peso, que incluyen hipertrigliceridemia, dislipidemia y elevación de la presión arterial, además de la reducción de la administración de medicación concomitante. Los eventos adversos más frecuentes reportados (6.2%) fueron: infecciones respiratorias, estreñimiento, parestias, sinusitis y sequedad de boca. Otro estudio conducido por Allison y colaboradores,<sup>27</sup> con distribución al azar, controlado, durante 52 semanas, evaluó la seguridad y eficacia de la combinación de liberación controlada de la fentermina y el topiramato para la pérdida de peso y las mejoras metabólicas. El punto primario final del estudio fue el porcentaje de pacientes que alcanzó una pérdida de peso de al menos 5% y el secundario fue la circunferencia de la muñeca, presión sanguínea, glucosa en ayunas y perfil lipídico. Los resultados mostraron que 66.7% de los pacientes que recibieron la combinación perdieron al menos 5% de peso comparado con 17.3% de los pacientes que recibieron placebo. Asimismo, se registró una mejoría en los parámetros secundarios evaluados. Los eventos adversos



reportados con más frecuencia fueron: parestesia, sequedad de boca, estreñimiento, disgeusia e insomnio. Las conclusiones de los autores es que la combinación es benéfica en la reducción de peso con mejoría en las variables metabólicas sin evidencia de eventos adversos graves inducidos por el tratamiento.

El grupo de Gadde<sup>28</sup> evaluó la eficacia y seguridad de dos dosis de liberación controlada de fentermina más topiramato (7.5 mg/46 mg; 15 mg/92 mg) como complemento a la modificación de la dieta y estilo de vida para la pérdida de peso y la reducción de riesgo metabólico en 2,487 pacientes con sobrepeso durante 56 semanas. Al final del estudio se registró un cambio de peso corporal de -1.4 kg, -8.1 kg y -10.1 kg en los pacientes que recibieron placebo, fentermina más topiramato (7.5 mg/46 mg) y la dosis más elevada de fentermina más topiramato (15 mg/92 mg). Los factores de riesgo metabólico se redujeron de manera significativa en ambos grupos que recibieron tratamiento activo. Los eventos adversos más comunes fueron sequedad de boca, parestesias, estreñimiento, insomnio y mareo. Los autores concluyen que la combinación de fentermina y topiramato en conjunto con la modificación del estilo de vida puede ser de gran ayuda para el tratamiento de pacientes obesos.

El objetivo primario de este estudio fue caracterizar por primera vez en población mexicana la eficacia y seguridad de la combinación de fentermina más topiramato a dosis bajas en pacientes con sobrepeso u obesidad clase I o II; el objetivo secundario fue evaluar el efecto de la combinación de fentermina más topiramato en los factores asociados, incluyendo cambios en las cifras de presión arterial, en los valores de lípidicos sanguíneos y la glucosa sanguínea.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio con distribución al azar, doble-ciego, de grupos paralelos con tratamientos activos,

efectuado en un solo centro, de 12 semanas de duración. Se incluyeron hombres y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de sobrepeso u obesidad clase I o II, que acudieron a la Consulta Externa de Obesidad del Nuevo Hospital Obregón y que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: pacientes masculinos y femeninos con diagnóstico de sobrepeso (IMC 25 a 29.9 kg/m<sup>2</sup>), obesidad clase I (IMC 30 a 35 kg/m<sup>2</sup>) u obesidad clase II (IMC 35 a 40 kg/m<sup>2</sup>), edad de 18 a 65 años, glucosa en ayunas < 108 mg/dL, hemoglobina glucosilada (HbA1c) < 11.0%, que estuvieran interesados en mejorar su calidad de vida y que firmaran la hoja de consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: pacientes embarazadas o en periodo de lactancia, alcoholismo latente, pacientes que hubieran perdido más de 4 kg durante los últimos tres meses, antecedente de alteraciones significativas cardíacas, renales, hepáticas o gastrointestinales, hipertensión arterial no controlada, cirugía gastrointestinal previa con propósitos de reducción de peso, bulimia o abuso de laxantes, valores de laboratorio anormales que requirieran seguimiento médico, cambios en los hábitos de fumar en los seis meses previos al inicio del estudio clínico, administración de cualquier fármaco que pueda influir en el peso corporal o la ingestión de alimentos en las ocho semanas previas al inicio del estudio, falta de apego al tratamiento médico, inasistencia a las visitas médicas programadas y enfermedad (es) intercurrente (s) o accidente que amerite hospitalización. Este protocolo de investigación cumplió con los lineamientos nacionales e internacionales en materia de investigación en sujetos humanos.

Los pacientes se citaron al menos dos semanas antes del estudio a fin de realizar un electrocardiograma, tomar muestras sanguíneas y urinarias y confirmar el diagnóstico de sobrepeso (IMC 25 a 29.9 kg/m<sup>2</sup>), obesidad clase I (IMC 30 a 35 kg/m<sup>2</sup>) u obesidad clase II (IMC 35 a 40 kg/m<sup>2</sup>). Los pacientes se citaron al inicio del estudio y posteriormente a las 4, 8 y 12 semanas, así

como a las 16 semanas para entrega de resultados finales. El régimen dietético lo elaboró la nutrióloga de manera individual de acuerdo con las preferencias alimentarias de cada paciente, para asegurar el apego a la dieta. Los participantes se mantuvieron en un equilibrio nutricional mediante una dieta hipocalórica diseñada. La distribución calórica de la dieta fue de 30% de grasas (10% saturadas, 10% monosaturadas y 10% poliinsaturadas; < 70 g/d máximo), 50% de carbohidratos y 20% de proteínas. La ingestión máxima de colesterol y calcio fue de 300 y 1,300 mg/día, respectivamente. La ingestión calórica prescrita en este estudio se calculó para proporcionar una reducción estimada de los requerimientos calóricos de aproximadamente 30%. Los requerimientos calóricos se determinaron por sexo y por peso corporal basal, usando los estimados de los requerimientos de energía total basados en la Organización Mundial de la Salud.<sup>29</sup> La ingestión calórica asignada varió entre 1,400 y 1,800 kcal/día para pacientes con peso menor de 80 kg y de 1,200 a 1,600 kcal/día para pacientes con peso mayor de 80 kg. Se les proporcionó una guía para estimularlos a realizar actividad física regular y reducir el sedentarismo. Las actividades aeróbicas (caminar, trotar, correr) y de flexibilidad se incluyeron como parte del plan de ejercicio cuando fue posible.

Una semana antes del inicio del estudio, los pacientes tuvieron una entrevista con el psicólogo y la nutrióloga. Los pacientes se asignaron de manera aleatoria a uno de los siguientes grupos de tratamiento con base en una tabla de números aleatorios: el grupo I, de 30 pacientes, recibió una vez al día, 60 minutos antes del desayuno, una tableta de fentermina de 7.5 mg y una tableta de topiramato de 50 mg. El grupo II, de 30 pacientes, recibió una vez al día, 60 minutos antes del desayuno, una tableta de fentermina de 15 mg y una tableta de topiramato de 100 mg. El grupo III, de 30 pacientes, recibió una vez al día, 60 minutos antes del desayuno, una tableta de fentermina de 15 mg y una tableta de placebo.

El grupo IV, de 30 pacientes, recibió una vez al día, 60 minutos antes del desayuno, una tableta de fentermina de 30 mg y una tableta de placebo.

Las tabletas de topiramato y las de placebo fueron idénticas (forma, tamaño, color), así como los frascos de polietileno. El Laboratorio Investigación Farmacéutica (IFA Celtics) fabricó y donó los medicamentos para el estudio.

El código de asignación de los pacientes a cada tratamiento lo generó un coinvestigador, quien lo entregó al investigador principal en un sobre cerrado, mismo que fue abierto en el momento de asignación de los tratamientos. El código que correspondió a cada tratamiento fentermina más topiramato o fentermina más placebo lo generó el estadista, quien lo entregó en un sobre cerrado al investigador principal, que se abrió al final del estudio porque no hubo eventos adversos graves.

El tratamiento de las reacciones adversas se realizó en función del tipo de evento adverso ocurrido. Se registró en la forma de reporte de evento adverso el diagnóstico, características y severidad del mismo, el seguimiento inicial, final y posible relación con el medicamento en estudio.

La eficacia de fentermina más topiramato contra fentermina sola se evaluó usando el siguiente criterio de hipótesis nula: pérdida de 5 o 10% del peso corporal, el cambio de peso en kilogramos e índice de masa corporal promedio con respecto a los datos iniciales en el grupo con fentermina más topiramato y con el grupo que sólo recibió fentermina. La misma hipótesis es válida para los parámetros de eficacia secundaria y seguridad. Los cálculos de un tamaño simple se basaron en el punto primario, promedio del cambio del peso e IMC iniciales a la semana 12. La inclusión de 30 sujetos por grupo fue necesaria para proporcionar un poder de 85% para detectar una diferencia en el cambio de peso e índice de masa corporal entre los grupos de tratamiento de al



menos 2.5 kg ( $\alpha=0.05$ ). Las variables de eficacia se analizaron como cambio absoluto y cambio relativo con respecto a los datos iniciales. Las variables se analizaron en cada tiempo usando modelos lineales generales. La significación de las diferencias del tratamiento en los parámetros de eficacia primaria se evaluó usando modelos de análisis de variancia. Para todos los análisis se usó un nivel de significación de  $p<0.05$ .

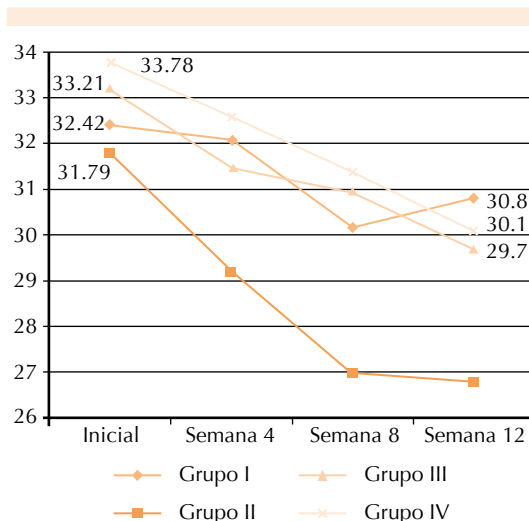
## RESULTADOS

El estudio se realizó en 120 pacientes, mujeres y hombres provenientes de la consulta externa con diagnóstico de sobrepeso u obesidad clase I o II. Las características demográficas basales de los cuatro grupos de pacientes que recibieron la combinación de fentermina + topiramato o fentermina + placebo fueron similares. De los 30 sujetos del grupo I, 24 fueron mujeres y 6 hombres, la edad promedio fue de  $38.4\pm 3.3$  años, el peso basal fue de  $84.91\pm 5.7$  kg, la estatura de  $1.55\pm 0.5$  m y el índice de masa corporal de  $32.42\pm 3.72$  kg/m<sup>2</sup>.

De los 30 pacientes del grupo II, 21 eran mujeres y 9 hombres, con edad promedio de  $42.1\pm 5.7$  años, peso basal de  $81.31\pm 9.6$  kg, estatura de  $1.59\pm 0.6$  m e índice de masa corporal de  $31.79\pm 2.9$  kg/m<sup>2</sup>. El grupo III incluyó 22 mujeres y 8 hombres, la edad fue de  $38.1\pm 4.0$  años, la estatura de  $1.62\pm 0.3$  m, el peso de  $88.31\pm 6.4$  kg y el índice de masa corporal de  $33.21\pm 2.7$  kg/m<sup>2</sup>. Por último, en el grupo IV se incluyeron 20 mujeres y 10 hombres con edad promedio de  $37.1\pm 3.1$  años, peso promedio de  $87.24\pm 6.9$  kg, estatura de  $1.54\pm 0.4$  m e índice de masa corporal de  $33.78\pm 1.6$  kg/m<sup>2</sup> (Figura 1).

No se registraron diferencias estadísticamente significativas entre las características demográficas de los cuatro grupos.

De los 30 pacientes reclutados en los grupos I, II y III, tres pacientes abandonaron el tratamiento,



**Figura 1.** Reducción de peso entre los diferentes grupos de estudio.

Grupo I: fentermina/topiramato 7.5/50 mg; Grupo II: fentermina/topiramato 15/100 mg; Grupo III: fentermina/placebo 15 mg; Grupo IV: fentermina/placebo 30 mg.

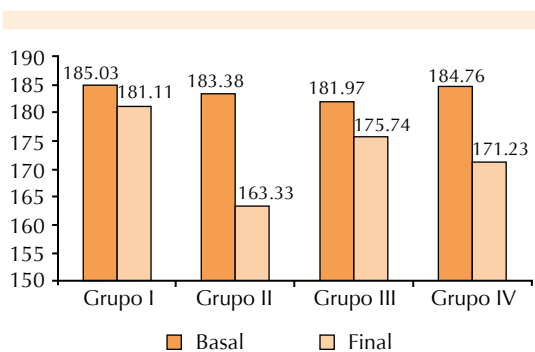
mientras que en el grupo IV, cuatro pacientes lo dejaron. En ningún caso el abandono se debió a eventos adversos.

Los sujetos del grupo II que recibieron fentermina 15 mg más topiramato 100 mg fueron los que perdieron más peso (-14.06 kg, Figura 1,  $p<0.0001$ ), así como los que mostraron mayores reducciones en el índice de masa corporal (-4.99 kg/m<sup>2</sup>,  $p<0.001$ ), cintura (-10.93 cm,  $p<0.001$ ), cadera (-11.01 cm,  $p<0.001$ ), índice cintura-cadera (0.1,  $p<0.01$ ), así como en las variables metabólicas como colesterol total (-20.05 mg/dL,  $p<0.001$ ), C-LDL (-11.52 mg/dL,  $p<0.001$ ) y glucosa (-9.73 mg/dL,  $p<0.001$ , Figuras 2, 3 y 4; mientras que el C-HDL no se modificó. El grupo IV, que recibió la dosis de 30 mg de fentermina al día más placebo, registró las pérdidas más significativas de peso: -9.57 kg ( $p<0.005$ ) e índice de masa corporal (-3.68 kg/m<sup>2</sup>,  $p<0.005$ ) después del grupo II. Los diámetros de cintura (-10.93 cm), cadera (-8.15 cm) e índice cintura-

cadera (0.06 cm) también se redujeron en este grupo de manera significativa ( $p < 0.01$ ). Las concentraciones de colesterol total (-13.53 mg/dL), C-LDL (-7.17 mg/dL) y glucosa (-8.94 mg/dL) se redujeron de manera significativa ( $p < 0.01$ ).

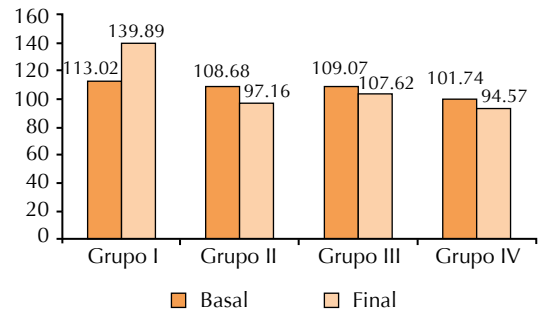
En los grupos I (fentermina 7.5 mg más topiramato 50 mg) y III (fentermina 15 mg más placebo) las pérdidas de peso e índice de masa corporal fueron de -4.75 kg (ns), -1.62 kg/m<sup>2</sup> (ns) y -8.14 kg ( $p < 0.005$ ), -3.51 kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0.005$ ), respectivamente. En relación con las otras variables (cintura, cadera, índice cintura-cadera, colesterol total, C-LDL y glucosa), las reducciones registradas no fueron estadísticamente significativas para el grupo I. En el grupo III (fentermina 15 mg más placebo) las reducciones en cintura (-6.13 cm), cadera (-5.8 cm) e índice cintura-cadera (-0.05 cm) fueron estadísticamente significativas ( $p < 0.01$ ), así como en las concentraciones de colesterol total, C-LDL y glucosa ( $p < 0.01$ ). Figuras 2, 3 y 4.

Por último, en ningún grupo hubo alguna alteración significativa de las cifras de presión arterial sistólica o diastólica.



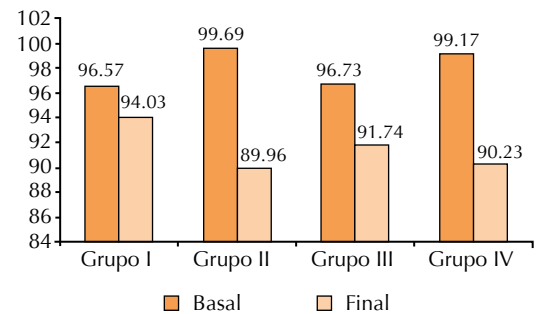
**Figura 2.** Disminución del colesterol total entre los diferentes grupos de estudio.

Grupo I: fentermina/topiramato 7.5/50 mg; Grupo II: fentermina/topiramato 15/100 mg; Grupo III: fentermina/palcebo 15 mg; Grupo IV: fentermina/palcebo 30 mg.



**Figura 3.** Cambios en el C-HDL entre los diferentes grupos de estudio.

Grupo I: fentermina/topiramato 7.5/50 mg; Grupo II: fentermina/topiramato 15/100 mg; Grupo III: fentermina/palcebo 15 mg; Grupo IV: fentermina/palcebo 30 mg.



**Figura 4.** Reducción de las concentraciones de glucosa entre los diferentes grupos de estudio.

Grupo I: fentermina/topiramato 7.5/50 mg; Grupo II: fentermina/topiramato 15/100 mg; Grupo III: fentermina/palcebo 15 mg; Grupo IV: fentermina/palcebo 30 mg.

La mayor incidencia de eventos adversos ocurrió en las primeras cuatro semanas de tratamiento; en el grupo II los más frecuentes fueron adormecimiento de boca y extremidades (n=13), sequedad de boca (n=8) y temblores distales (n=4). En el grupo IV la incidencia de eventos adversos fue similar a la del grupo II; sin embargo, fue diferente al tipo de eventos, los más frecuen-



tes fueron sequedad de boca (n=10), temblores (n=4) y cefalea (n=3). Al final del periodo del estudio de 12 semanas, la frecuencia de estos eventos disminuyó de manera significativa en ambos grupos, los más frecuentes fueron adormecimiento (n=3) en el grupo II y sequedad de boca (n=2) en el grupo IV.

Otros eventos adversos reportados en general en los cuatro grupos fueron náusea, insomnio y taquicardia, que fueron leves y transitorios y desaparecieron al continuar el tratamiento.

El cumplimiento en la toma de la medicación de una vez al día durante 12 semanas fue de 96.4% en general para todos los grupos que recibieron fentermina más topiramato o fentermina más placebo. No se registraron diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos de tratamiento respecto de la toma de la medicación.

## DISCUSIÓN

Los datos de la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición muestran que los aumentos en la prevalencia de obesidad y sobrepeso en México están entre los más rápidos en todo el mundo. Aun cuando el aumento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en los adultos mexicanos ha declinado en los últimos años, estas prevalencias están entre las más altas del mundo. El hecho de que 7 de cada 10 adultos tengan sobrepeso y que de éstos la mitad sufra obesidad constituye un serio problema de salud pública, por lo que es indispensable redoblar esfuerzos para disminuir estas prevalencias que aumentan el riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles, con grandes costos directos e indirectos para el Sistema Nacional de Salud.

Por tal motivo, la obesidad se ha convertido en un problema de salud pública y debe ser inicialmente tratada por médicos generales. La

intervención dietética y un régimen de actividad física son claramente necesarios en conjunto con un tratamiento farmacológico seguro, eficaz y accesible para el manejo de esta enfermedad.

A la fecha existen pocos estudios de la combinación de fentermina más topiramato realizados en todo el mundo;<sup>26,28</sup> sin embargo, los datos científicos obtenidos de estos estudios avalan la seguridad y eficacia de esta combinación.

Por lo anterior, decidimos realizar un estudio en población mexicana para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de fentermina 15 mg más topiramato 100 mg una vez al día en la pérdida de peso en pacientes con sobrepeso u obesidad.

Hasta donde sabemos, los datos aquí presentados son los primeros en México que demuestran que el tratamiento farmacológico con fentermina a dosis bajas (15 mg) más topiramato proporciona una pérdida de peso significativa y disminución de los factores de riesgo (hiperlipidemias) relacionados con el peso en individuos con sobrepeso u obesidad clase I o II.

Desde la semana 4 a la 12 de tratamiento, los sujetos que recibieron la combinación una vez al día junto con atención dietética y ejercicio perdieron significativamente más peso que los sujetos que recibieron fentermina 30 mg más dieta y ejercicio. Al final del estudio los pacientes en tratamiento con fentermina 15 mg más topiramato 100 mg habían perdido 17.3% de su peso corporal contra 11% de los pacientes que recibieron fentermina a dosis de 30 mg al día. Los resultados de los estudios previos de los grupos de Garvey,<sup>26</sup> Allison<sup>27</sup> y Gadde<sup>28</sup> son similares a los obtenidos en este estudio. Aunque los diseños y poblaciones en estos estudios previos difirieron de los nuestros, la pérdida de peso relativa en los grupos que recibieron fentermina más topiramato de Garvey, Allison y Gadde en la semana 12 de tratamiento fue similar a la observada en nuestro



estudio. Estos datos indican que la combinación de fentermina más topiramato tiene eficacia superior a la de la dosis de 30 mg de fentermina y es efectiva para apoyar la pérdida de peso en pacientes con sobrepeso u obesidad.

El tratamiento con fentermina más topiramato se acompañó de disminuciones significativas en las concentraciones séricas de lípidos y de glucosa en estos pacientes con sobrepeso u obesidad. Sin embargo, estas disminuciones no se reflejaron en las cifras de presión arterial.

Estos fármacos que tienen acciones en la pérdida de peso tienen mecanismos de acción complementarios. La fentermina promueve la pérdida de peso generalmente a través de la disminución de la ingestión de energía a través del sistema nervioso central, así como el incremento del gasto de energía.<sup>29-31</sup> Este mecanismo de acción de la fentermina incluye un incremento en la actividad de las catecolaminas dopamina y noradrenalina y de la indolamina, serotonina, en el sistema nervioso central. Se ha demostrado clínicamente que los agentes simpaticomiméticos incrementan el gasto de energía.<sup>12,13</sup> También existe evidencia<sup>32</sup> de que los agentes catecolaminérgicos incrementan la actividad motora, suprimen el índice metabólico en reposo e incrementan el gasto metabólico.<sup>32</sup> Asimismo, el topiramato probablemente tenga diversos mecanismos de acción en la pérdida de peso. Uno de ellos es su actividad en la reducción de los comportamientos adictivos<sup>19</sup> al actuar sobre los receptores AMPA/K. Otro mecanismo de acción posible es la activación de receptores gabaérgicos que pueden disminuir el apetito inducido por la privación de alimento, especialmente durante la noche.<sup>22</sup> El topiramato también incrementa la galanina hipotalámica, que se piensa tiene un papel importante en la regulación del peso corporal.<sup>25</sup> Se puede concluir que la falta de apetito durante la pérdida de peso con topiramato puede reflejar un efecto acumulativo de efectos

anorexigénicos del mismo en conjunto con el incremento del gasto de energía, decremento en el almacenamiento y uso eficiente de energía.<sup>33</sup> Además, el topiramato puede incrementar la termogénesis.<sup>34</sup>

Los eventos adversos relacionados con el mecanismo de acción del topiramato (principalmente parestesias) están bien reconocidos y pueden ser tratados con la reducción de las dosis iniciales. En este caso, se aprecia que la incidencia de eventos adversos en nuestro estudio se redujo de manera importante de la semana 4 a la 12 en todos los grupos tratados. A diferencia de los eventos adversos reportados en otros estudios (depresión, irritabilidad, ansiedad, alteraciones en la atención e hipoestesia) realizados con esta combinación, los eventos ocurridos en el estudio son muy similares a los reportados por Allison y colaboradores.<sup>27</sup> Lo anterior se explica por el mecanismo de acción del topiramato que consiste en el bloqueo de los canales de calcio y sodio que disminuye la actividad excitatoria de las fibras sensitivas, así como el incremento de las corrientes inhibitorias mediadas por los receptores gabaérgicos.

## CONCLUSIONES

Los datos obtenidos en este estudio nos llevan a concluir que, en comparación con la fentermina y el topiramato administrados de manera independiente, la combinación de estos dos agentes terapéuticos con mecanismos de acción complementarios tiene mayor eficacia a dosis bajas cada uno en la reducción de peso y de las variables metabólicas en conjunto con una nutrición apropiada e incremento en la actividad física, al menos en la población mexicana. La monoterapia con agentes terapéuticos únicos a menudo es insuficiente para alcanzar las metas de tratamiento establecidas. Por último, comparado con los medicamentos administrados en forma única, las dosis bajas de fentermina y



de topiramato pueden reducir la intolerancia y toxicidad asociadas con dosis elevadas y asegurar el cumplimiento del tratamiento.

### Agradecimientos

Al Laboratorio Investigación Farmacéutica (IFA Celtics) por su apoyo al presente estudio con la donación del medicamento administrado a los pacientes. El autor declara no tener conflictos de interés.

### REFERENCIAS

1. Norma Oficial Mexicana NOM-174-SSA1-1998 para el manejo integral de la obesidad. Publicada en el Diario Oficial de la Federación. México: Secretaría de Salud, 2001.
2. Arroyo P, Loria A, Fernández V, et al. Prevalence of pre-obesity and obesity in urban adult Mexicans in comparison with other large surveys. *Obes Res* 2000;8:179-185.
3. Williamson DF, Kahn HS, Remington PL, et al. The 10 year incidence of overweight and major weight gain in US adults. *Arch Intern Med* 1990;150:665-672.
4. Williamson DF, Kahn HS, Byers ST. The 10-year incidence of obesity and major weight gain in black and white US women aged 30-55 years. *Am J Clin Nutr* 1991;5:1515-1518.
5. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, et al. Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA* 1994;272:205-211.
6. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, et al. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:39-47.
7. Sánchez-Reyes L, Berber A y Fanghanel G. Incidencia de obesidad en una población mexicana. *Rev Endocrinol Nutr* 2001;9:60-66.
8. La salud en los adultos. Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. Instituto Nacional de Salud Pública. Secretaría de Salud, 2003.
9. Thearle M, Aronne LJ. Obesity and pharmacologic therapy. *Endocrinol Metab Clin* 2003;32:134-140.
10. Glazer G. Long-term pharmacotherapy of obesity 2000. *Ach Intern Med* 2001;161:1814-1824.
11. Rothman RB, Baumann MH. Appetite suppressants, cardiac valve disease and combination pharmacotherapy. *Am J Ther* 2009;16:354-364.
12. Pasquali R, Casimiri F, Melchionda N, et al. Effects of chronic administration of ephedrine during very-low calorie diets on energy expenditure, protein metabolism and hormone levels in obese subjects. *Clin Sci* 1992;82:85-92.
13. Lorello C, Goldfield GS, Doucer E. Methylphenidate hydrochloride increases energy expenditure in healthy adults. *Obesity* 2008;16:470-472.
14. Jones JR, Caul WF, Hill JO. The effects of amphetamine on body weight and energy expenditure. *Physiol Behav* 1992;51:607-611.
15. Lang SS, Danforth E Jr, Lien EL. Anorectic drugs which stimulate termogénesis. *Life Sci* 1983;33:1269-1275.
16. Jaworska I, Budziszewska B, Lason W. The effect of repeated amphetamine administration on the proopiomelanocortin mRNA level in the rat pituitary. *Drug Alcohol Depend* 1994;36:123-127.
17. Menyhert J, Wirtmann G, Lechan RM, et al. Cocaine and amphetamine-regulated transcript (CART) is colocalized with the orexigenic neuropeptide Y and agouti-related protein and absent from the anorexigenic alpha-melanocyte-stimulating hormone neurons in the infundibular nucleus of the human hypothalamus. *Endocrinology* 2007;148:4276-4281.
18. Braga MF, Aroniadou-Andrejaska V, Li H, Rogawski MA. Topiramate reduces excitability in the basolateral amygdala by selectively inhibiting GluK1 (GluR5) kainate receptors on interneurons and positively modulating GABAA receptors on principal neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;330:558-566.
19. Khazaal Y, Zullino DF. Topiramate-induced weight loss is possibly due to the blockade of conditioned and automatic processes. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:891-892.
20. McElroy SL, Arnold ML, Shapira NA, et al. Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003;160:255-261.
21. Khazaal Y, Zullino DF. Topiramate in the treatment of compulsive sexual behaviour: case report. *BMC Psychiatry* 2006; 6:22.
22. Turenius CI, Htut MM, Prodon DA, et al. GABA(A) receptors in the lateral hypothalamus as mediators of satiety and body weight regulation. *Brain Res* 2009;1262:16-24.
23. Eröndü N, Gantz I, Musser B, et al. Neuropeptide Y5 receptor antagonism does not induce clinically meaningful weight loss in overweight and obese adults. *Cell Metab* 2006;4:275-282.
24. Eröndü N, Wadden T, Grantz I, et al. Effect of NPY5R antagonism MK-0557 on weight regain after very-low-calorie diet-induced weight loss. *Obesity* 2007;15:895-905.
25. Husum H, Van Kammen D, Terneer E, et al. Topiramate normalizes hippocampal NPY-LI in flinders sensitive line depressed rats and upregulates NPY, galanin and CRH-LI in the hypothalamus: implications for mood-stabilizing and weight loss-induced effects. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1292-1299.
26. Garvey WT, Ryan DH, Look M, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults

- (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr* 2012;95:297-308.
27. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity* 2011;20:330-342.
  28. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:1341-1352.
  29. World Health Organization. Energy and protein requirements. In: Report a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Geneva: World Health Organization, 1985.
  30. Greenway FL, Caruso MK. Safety of obesity drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:1083-1095.
  31. Kim B. Thyroid hormone as a determination of energy expenditure and the basal metabolic rate. *Thyroid* 2008;18:141-144.
  32. Bushnell PJ. Differential effects of amphetamine and related compounds on locomotor activity and metabolic rate in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1986;25:161-170.
  33. Picard F, Deshaies Y, Lalonde J, et al. Topiramato reduces energy and fat gains in lean (Fa/?) and obese (fa/fa) Zucker rats. *Obes Res* 2000;8:656-663.
  34. Richard D, Picard F, Lemieux C, et al. The effects of topiramate and sex hormones on energy balance of male and female rats. *J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:344-353.



# Efecto de liraglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlada con hipoglucemiantes orales

Carlos J Castro-Sansores  
Ana Cristina Franco-Marín  
Germán Martínez-Díaz

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán.

## RESUMEN

**Antecedentes:** en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 está presente el “efecto incretina”, pero notablemente reducido en comparación con las personas sin esta enfermedad. La liraglutida es un análogo del GLP-1, que en estudios ha demostrado efecto benéfico en la glucosa plasmática.

**Objetivo:** determinar su efecto en la hiperglucemia de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, que no estaban controlados y que recibían tratamiento con hipoglucemiantes orales.

**Material y método:** estudio pre-experimental, longitudinal, prospectivo, observacional y analítico, efectuado en pacientes que acudieron a la consulta externa de Medicina Interna de un hospital de tercer nivel en Mérida, Yucatán, México. Se incluyeron pacientes adultos entre 20 y 70 años de edad, con diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2, de más de cinco años de evolución y con concentraciones de hemoglobina glucosilada mayores de 7% a pesar de recibir tratamiento con al menos dos hipoglucemiantes orales. Las variables paramétricas se expresan en frecuencias y valores porcentuales. El análisis de las variables continuas se expresa en valores promedio y su desviación estándar. Se compararon las variables pre y posprueba y un valor de  $p$  menor de 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

**Resultados:** se incluyeron 30 pacientes, 16 (51.6%) mujeres y 14 (45.2%) hombres, con promedio de edad de 50.4 años (límites: 38 y 68). El valor promedio de la HbA1c alcanzó reducción de 1.8% en 12 semanas de tratamiento con liraglutida (9.7 a 7.9%), resultado estadísticamente significativo ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusiones:** la liraglutida demostró efectos benéficos en el control de los pacientes diabéticos y contribuyó a la reducción de otros factores, como el sobrepeso y la hipertensión arterial. Este trabajo puede dar paso a estudios con más pacientes y más prolongados, que evidencien los efectos de liraglutida a corto, mediano y largo plazos.

**Palabras clave:** diabetes mellitus tipo 2, liraglutida, GLP-1, incretinas.

## Effect of liraglutide in patients with diabetes mellitus type 2 not-controlled with oral hypoglycemic drugs

### ABSTRACT

**Background:** In patients with type 2 diabetes mellitus the “incretin effect” is present, but greatly reduced compared to those without this

Recibido: 27 de octubre 2014

Aceptado: 22 de enero 2015

**Correspondencia:** Dr. Carlos J Castro Sansores  
Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Yucatán  
Av. Itzaes 498 por 59-A  
97000 Mérida, Yucatán, México  
ccastrosansores@gmail.com  
castros@correo.uady.mx

### Este artículo debe citarse como

Castro-Sansores CJ, Franco-Marín AC, Martínez-Díaz G. Efecto de liraglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlada con hipoglucemiantes orales. Med Int Méx 2015;31:137-144.

disease. The liraglutide is a GLP-1 analogous, which has been shown in studies to have beneficial effects on blood glucose concentrations.

**Objective:** To determine the effect of liraglutide on the hyperglycemia of patients with type 2 diabetes mellitus, which were not controlled and were treated with at least two oral hypoglycemic agents.

**Material and method:** A pre-experimental, longitudinal, prospective, observational and analytical study was conducted in outpatient attended in a clinic of Internal Medicine of a tertiary hospital in Merida, Yucatan, Mexico. Adult patients between 20 and 70 years old were included, previously diagnosed with T2DM, with more than five years of evolution and glycosylated hemoglobin levels greater than 7% despite treatment with at least two oral hypoglycemic. Parametric variables were expressed as frequencies and percentages. The analysis of continuous variables was expressed as mean values and standard deviation. Pre and post-test variables were compared and a value of less than 0.05 was considered statistically significant.

**Results.** A total of 30 patients, 16 (51.6%) women and 14 (45.2%) men with a mean age of 50.4 (38-68) years were studied. The average HbA1c achieved a reduction of 1.8% in twelve weeks of treatment with liraglutide (9.7 to 7.9%), this result was statistically significant ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusion:** Liraglutide demonstrated beneficial effects in the control of diabetic patients and contributed to the improvement of other factors such as overweight and hypertension, and may give way to larger studies in number of patients and longer period of time, to demonstrate the effects of liraglutide in the short, medium and long term.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, liraglutide, GLP-1, incretin.

## ANTECEDENTES

La diabetes mellitus tipo 2 es la segunda enfermedad crónico-degenerativa que más afecta a los adultos. La prevalencia continúa creciendo de manera progresiva, lo que se ha estimado, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, en un millón de pacientes nuevos por año. En México, de acuerdo con varios estudios epidemiológicos nacionales, la prevalencia ha aumentado en adultos mayores de 20 años: de 4.6% en 1993, 5.8% en 2000, 7% en 2006 y 9.2% en 2012.<sup>1-5</sup>

Los mecanismos etiopatogénicos de la diabetes mellitus tipo 2 son bien conocidos y existen factores determinantes que contribuyen a su progresión. Entre éstos está un déficit de hormonas –las incretinas– producidas en el intestino que, ahora se conoce, tienen un papel relevante en la fisiopatogenia de la enfermedad.<sup>6,7</sup>

El efecto incretina se describió en el decenio de 1960 y contribuye a la amplificación de la respuesta insulínica a la glucosa cuando se administra por vía oral, contrariamente a lo que ocurre cuando se administra por vía



endovenosa. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 está presente el efecto incretina, pero notablemente reducido en comparación con las personas sin esta enfermedad. En los enfermos, la liberación de insulina se observó disminuida y retardada tras la administración de glucosa por vía oral. Esto se ha atribuido a diversos factores, como secreción insuficiente y metabolismo acelerado del péptido análogo a glucagón-1 (GLP-1), lo que resulta en concentraciones reducidas y actividad disminuida en pacientes diabéticos.<sup>6,7</sup>

La liraglutida es un análogo acilado del GLP-1 de acción prolongada, que en estudios realizados en animales y humanos ha demostrado efecto benéfico en las concentraciones de glucosa plasmática, así como seguridad en su administración.<sup>8</sup>

Diferentes estudios han demostrado su efecto favorable en el control de la diabetes mellitus tipo 2 con reducciones de HbA1c de, incluso, aproximadamente 1.6%.<sup>8,9</sup>

Además, la liraglutida puede tener efectos positivos en el control del peso, la presión arterial sistólica y las concentraciones de lípidos.<sup>10,11</sup>

Por tal motivo, nos propusimos determinar el efecto de liraglutida en la hiperglucemia de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no estaban controlados y recibían tratamiento con hipoglucemiantes orales.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio pre-experimental de un solo grupo, con un diseño preprueba-posprueba (longitudinal, prospectivo, observacional y analítico). Se incluyeron 30 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que acudieron a la consulta externa de Medicina Interna de un hospital de tercer nivel en Mérida, Yucatán, México.

Se incluyeron pacientes adultos de uno u otro género, de 20 a 70 años de edad, con diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2, de más de cinco años de evolución de acuerdo con los criterios de la Asociación Americana de Diabetes y con concentraciones de hemoglobina glucosilada (HbA1c) mayores de 7% a pesar de recibir tratamiento con al menos dos hipoglucemiantes orales.

Se excluyeron los pacientes con enfermedades hepáticas o renales, con abuso de alcohol, mujeres embarazadas, pacientes en tratamiento con corticoesteroides y anabólicos esteroideos y en tratamiento con hipoglucemiantes orales en los que se hubiera modificado la terapéutica en los tres meses previos al inicio del tratamiento con liraglutida. Se eliminaron los pacientes sin estudios de laboratorio completos, que no hubieran acudido a su cita de control posterior al inicio del medicamento y que durante el tratamiento con liraglutida tuvieran descontrol hiperglucémico mayor de 300 mg/dL y que ameritaran tratamiento con insulina.

Las variables dependientes fueron: concentración de HbA1c, peso corporal, perfil de lípidos [colesterol total, colesterol HDL (C-HDL), colesterol LDL (C-LDL) y triglicéridos] y cifras de presión arterial.

A cada paciente se le realizó una evaluación clínica completa, se le refirió a consulta nutricional para lineamientos dietéticos específicos y minimizar el riesgo de claudicaciones en la dieta. Se informó a cada paciente acerca del tratamiento con liraglutida, de sus beneficios, efectos adversos, disponibilidad, modo de administración y dosificación. De igual manera, se informó acerca de la investigación y su confidencialidad, solicitando un consentimiento informado según la Norma Oficial Mexicana en el que el paciente aceptó su participación.

A cada paciente se le solicitaron estudios de gabinete completos previos al tratamiento y a 12 semanas del mismo (colesterol total, C-HDL, C-LDL, triglicéridos y HbA1c). El tratamiento se inició con una dosis de 0.6 mg de liraglutida diaria subcutánea, a partir de la segunda semana la dosis se aumentó a 1.2 mg y a la tercera semana a 1.8 mg para mantenerse en esta dosis hasta la evaluación final. La administración en dosis incrementadas tuvo como finalidad reducir los efectos gastrointestinales. También para disminuir la posibilidad de molestia o irritación local se administró vía subcutánea, de manera rotatoria en el muslo, el abdomen o el antebrazo. Para garantizar la adecuada aplicación del medicamento, el paciente fue capacitado por un médico. Dos semanas previas al cumplimiento del lapso de 12 semanas, se envió un correo electrónico a cada paciente, recordándole su cita.

Para la recolección de datos se creó una hoja de datos en Excel y el análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS versión 15.0 para Windows. Las variables paramétricas se expresan en frecuencias y valores porcentuales. El análisis de las variables continuas se expresa en valores promedio y su desviación estándar. Un valor de  $p$  menor a 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

Se realizó un análisis explorador de los resultados para identificar las distribuciones de los datos y evaluar de modo univariable las pruebas paramétricas y no paramétricas a través de la prueba  $Z$  y de independencia, respectivamente. Después, de acuerdo con el análisis explorador y con parámetros de normalidad, se utilizó la prueba de Wilcoxon o  $T$  de Student, según correspondiese.

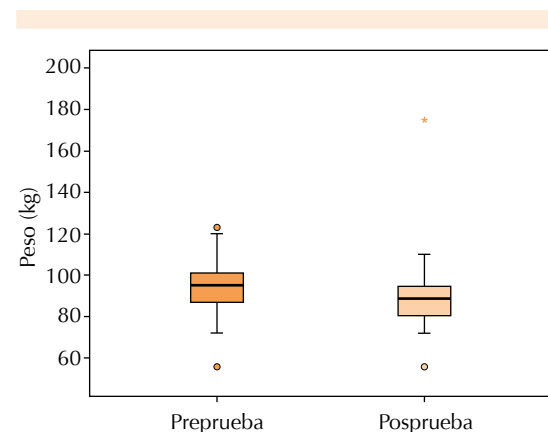
## RESULTADOS

Se incluyeron 30 pacientes, 16 (51.6%) mujeres y 14 (45.2%) hombres, con promedio de edad de 50.4 (38-68) años. Dos (6.5%) pacientes tenían

educación básica, 11 (36.6%) educación media y 17 (56.6%) educación superior. El peso corporal tuvo una amplia distribución con promedio de 97.4 (56-195) kg. Los valores basales del perfil del lípidos, la HbA1c y la presión arterial fueron: colesterol total:  $203.5 \pm 81$  mg/dL, triglicéridos:  $218 \pm 274$  mg/dL, C-LDL:  $92 \pm 29$  mg/dL, C-HDL:  $40 \pm 13$  mg/dL, HbA1c:  $9.7 \pm 2.3\%$ . La presión arterial sistólica tuvo un promedio de  $134 \pm 16$  mmHg y la diastólica de  $82 \pm 5$  mmHg.

Después de 12 semanas de tratamiento con liraglutida, el peso corporal promedio mostró reducción de 7.5 kg (97.4 a 89.9 kg;  $p=0.041$ ), esta diferencia fue estadísticamente significativa (Figura 1).

El cuanto al perfil de lípidos, el colesterol total posterior a 12 semanas de tratamiento con liraglutida tuvo reducción de 23 mg/dL en promedio ( $203.56 \pm 81$  a  $180.46 \pm 72$  mg/dL;  $p=0.01$ ), el C-HDL se incrementó, en promedio, 3.1 mg/dL ( $40.4 \pm 13$  a  $43.5 \pm 13$  mg/dL), el C-LDL se redujo, en promedio, 6.5 mg/dL ( $92.2 \pm 29$  a  $85.7 \pm 27$  mg/dL) y, de igual manera, el promedio de los triglicéridos se redujo en 45.1 mg/dL ( $218.3 \pm 274$  a  $173.2 \pm 119$  mg/dL). Cuadro 1



**Figura 1.** Gráfica de caja comparativa del peso previo y posterior al tratamiento con liraglutida.  $p=0.041$ .



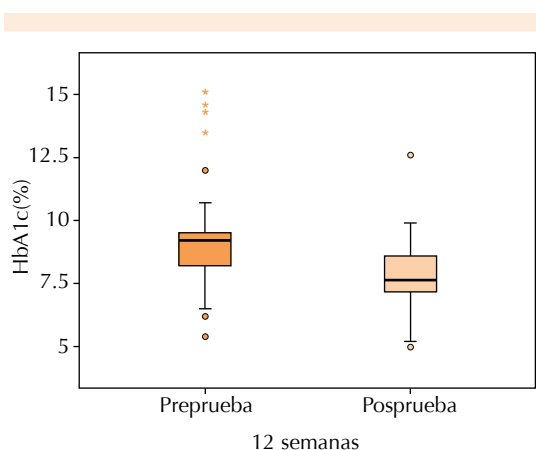
**Cuadro 1.** Características descriptivas del perfil de lípidos previo y posterior al tratamiento con liraglutida

	Preprueba	Posprueba	Valor de p
Colesterol total (mg/dL)	203±81	180±72	0.01
Colesterol LDL (mg/dL)	92±29	85±27	0.21
Colesterol HDL (mg/dL)	40±13	43±13	0.19
Triglicéridos (mg/dL)	218±274	173±11	0.75

El valor promedio de la HbA1c alcanzó una reducción de 1.8% en 12 semanas de tratamiento con liraglutida (9.7 a 7.9%); este resultado fue estadísticamente significativo ( $p < 0.0001$ ). Figura 2

La presión arterial sistólica registró una reducción promedio de 12 mmHg al pasar de un valor preprueba de 134 mmHg a un valor posprueba de 122 mmHg ( $p = 0.002$ ). En cuanto a la presión arterial diastólica preprueba ésta tuvo un valor de 82 mmHg y, posterior a las 12 semanas de liraglutida, se observó un promedio de 81 mmHg ( $p = 0.5$ ).

En relación con los efectos adversos, la náusea fue el efecto más referido en cuatro pacientes



**Figura 2.** Gráfica de caja comparativa del valor de la HbA1c previa y posterior al tratamiento con liraglutida.

(12.9%), seguida de la cefalea en dos pacientes (6.5%) y el vómito en uno (3.2%). Ningún paciente abandonó el tratamiento por los efectos adversos y todos fueron tolerados a lo largo del estudio.

## DISCUSIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad progresiva multifactorial, asociada con disfunción de las células  $\beta$  pancreáticas, resistencia a la insulina e incapacidad de suprimir la secreción de glucagón, lo que está estrechamente vinculado con complicaciones micro y macrovasculares.<sup>12</sup>

Según la Asociación Americana de Diabetes, el manejo óptimo de la diabetes requiere un tratamiento intensivo y temprano para el control glucémico y, al mismo tiempo, reducir los efectos potencialmente relacionados con el tratamiento. El Estudio Prospectivo de Diabetes a gran escala en el Reino Unido (UKPDS por sus siglas en inglés) demostró que en sujetos con diabetes mellitus tipo 2, mantener un buen control glucémico a largo plazo es una tarea difícil con los fármacos antidiabéticos actualmente disponibles; esto se debe al deterioro continuo de la función de las células  $\beta$ , mecanismo subyacente de la diabetes. Los tratamientos actualmente disponibles proporcionan un control glucémico a corto y mediano plazos y resultan con efectos potencialmente nocivos para el buen control metabólico, como la ganancia ponderal y la hipoglucemia.<sup>13,14</sup>

La liraglutida es un análogo de la GLP-1 que estimula la secreción de insulina, inhibe la liberación de glucagón de forma glucosa-dependiente, además de preservar la masa y la función celular de las células  $\beta$ ,<sup>6,7</sup> por lo que estos efectos lo convierten en un candidato potencial para modificar la historia natural de la diabetes; asimismo, tiene potenciales efectos benéficos en



el peso corporal, la presión arterial, el perfil de lípidos y la disminución de la glucemia.

El efecto de liraglutida en el control glucémico de nuestro estudio fue evidente, pero en este grupo de pacientes, además, se reportó reducción del peso corporal de 7.6% en la semana 12 de tratamiento. Existe diferencia entre nuestros resultados y los de otros estudios, como los estudios LEAD-1 y LEAD-2 donde la reducción de peso fue de 1.4-2.3 kg y 2.6-2.8 kg a dosis de 1.2 y 1.8 mg, respectivamente. Sin embargo Arne Astrup y su grupo observaron disminución de incluso 7.2 kg a dosis de 1.2-3 mg de liraglutida en pacientes obesos sin diabetes.<sup>15</sup> Esto podría explicarse, como describió Litwak y colaboradores, porque a mayor índice de masa corporal, mayor es la reducción de peso con liraglutida;<sup>16</sup> hecho que probablemente ocurrió con un paciente de nuestro estudio que en la determinación basal pesó 195 kg y alcanzó una disminución de 20 kg posterior al medicamento.

La reducción en el valor promedio de la HbA1c fue similar a lo descrito por Vilsboll y su grupo, quienes después de 14 semanas de tratamiento obtuvieron una reducción de 1.7%.<sup>17</sup> De igual manera, en el estudio LEAD-1 se observó una reducción de incluso 1.9% con la dosis de 1.8 mg, con reducción importante de eventos hipoglucémicos.<sup>18</sup>

El efecto del liraglutida puede atribuirse a múltiples mecanismos benéficos en el metabolismo de la glucosa. Entre éstos se ha observado un incremento en la primera fase de liberación de la insulina de 34%, aumento del número de las células  $\beta$  funcionales de 30 a 69%, disminución de 20% de las concentraciones posprandiales de glucagón y reducción de las concentraciones de glucosa en ayuno entre 15 y 44 mg/dL y posprandial entre 31 y 49 mg/dL.<sup>8,10</sup> En otros estudios se ha reportado que al igual que la HbA1c, la función de las células  $\beta$  (según la medición de

concentraciones de insulina y glucosa en ayunas) mejora significativamente después de 12 semanas de tratamiento y las concentraciones de glucosa sérica en ayunas disminuyen a partir de la primera semana de tratamiento.<sup>19</sup>

En este trabajo la liraglutida no demostró efecto significativo en el perfil lipídico, con excepción del colesterol total, como lo señalan en su investigación Ampudia-Blasco y su grupo,<sup>20</sup> en la que el efecto de liraglutida en los lípidos fue más bien modesto.

Aunque en cuanto al perfil lipídico no existen muchos estudios que indiquen su efecto, Zúñiga-Guajardo y colaboradores consideraron que la liraglutida puede tener un efecto benéfico en las concentraciones de C-HDL, con un probable efecto antiaterosclerótico.<sup>19</sup>

Existe mayor reducción de la HbA1c en pacientes tratados previamente con un solo fármaco hipoglucemiante que con dos o más;<sup>20</sup> esta investigación se realizó en pacientes con descontrol metabólico en tratamiento con dos o más hipoglucemiantes; por lo que pudieran verse afectados los resultados en cuanto al control glucémico.

De cualquier modo, estos datos sugieren beneficios adicionales en la preservación de la función secretora y en la citoprotección de la masa celular  $\beta$ , que contribuyen a mejorar la sostenibilidad del control glucémico durante un mayor periodo, evitando o disminuyendo la necesidad de agregar otros compuestos.

En nuestro estudio se observó una reducción significativa de la presión arterial sistólica, como lo demostraron Fonseca y colaboradores en su metaanálisis de los estudios LEAD y, aunque existe controversia en cuanto este hecho y la posible influencia de la reducción de peso en la presión arterial, ésta se observó en las primeras



dos semanas de tratamiento con la liraglutida, por lo que es poco probable que la pérdida ponderal explique los efectos a corto plazo en la presión arterial.

A diferencia de la relación establecida entre la liraglutida y la presión arterial sistólica, el efecto en la diastólica no está bien definido, hecho respaldado en los estudios LEAD en los que no se observó una diferencia significativa de ésta. Sin embargo, Dharmalingam y su grupo refieren reducciones significativas de la presión diastólica.<sup>8</sup>

Los efectos gastrointestinales, principalmente las náuseas, el vómito y la diarrea, son los acontecimientos adversos más comunes en pacientes tratados con liraglutida. Sin embargo, éstos son leves y su incidencia disminuye con el tiempo; en la mayoría de los casos desaparecen dentro de las 12 semanas de inicio del tratamiento.<sup>21</sup>

Nuestro estudio tiene algunas limitantes, como el control estricto de la dieta, la combinación con otros hipoglucemiantes y el número reducido de pacientes incluidos que pueden afectar los resultados. Sin embargo, la administración de liraglutida demostró efectos benéficos en el control de los pacientes diabéticos y contribuyó a la reducción de otros factores, como el sobrepeso y la hipertensión arterial, y puede dar paso a estudios con más pacientes y más prolongados, que evidencien los efectos de liraglutida a corto, mediano y largo plazos.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases 2010. Description of the global burden of NCDs, their risk factors and determinants. [http://www.who.int/nmh/publications/ncd\\_report2010/en/](http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/)
2. Secretaría de Salubridad y Asistencia. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas 1993. México: Secretaría de Salud, 1994.
3. Velázquez-Monroy O, Rosas Peralta M, Lara Esqueda A, Pastelín Hernández G, et al. Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo cardiovascular en México: Resultados finales de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Cardiol Mex* 2003;73:62-77.
4. Olaíz G, Rivera J, Shamah T, Rojas R, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Instituto Nacional de Salud Pública 2006:1-113.
5. Rivera-Dommarco J, Gutiérrez JP. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. Instituto Nacional de Salud Pública, 2012.
6. Drucker D. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2929-2940.
7. Creutzfeldt W. The pre-history of the incretin concept. *Regul Pept* 2005;128:87-91.
8. Dharmalingam M, Sriram U, Barruah M. Liraglutide: A review of its therapeutic use as a once daily GLP-1 analog for the management of type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab* 2011;15:9-17.
9. Peterson G, Pollom R. Liraglutide in clinical practice: dosing, safety, and efficacy. *Int J Clin Pract* 2010;64:35-43.
10. Ryan G, Foster K, Johnson L. Review of the therapeutic uses of liraglutide. *Clin Ther* 2011;33:793-811.
11. Inoue K, Maeda N, Kashine S, Fujishima S, et al. Short-term effects of liraglutide on visceral fat adiposity, appetite, and food preference: a pilot study of obese Japanese patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology* 2011;10:109-117.
12. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014;37:14-80.
13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 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;352:837-853.
14. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-2443.
15. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, et al.; NN8022-1807 Study Group. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009;374:1606-1616.
16. Litwak L, Maffei L, Viñes G, Cintora H, et al. Liraglutida, análogo de GLP-1 humano de administración una vez al día, mejora el control glucémico global en sujetos con diabetes tipo 2. Análisis de la cohorte en sujetos argentinos en los LEAD 1 y 5. *Rev Soc Arg Diabet* 2009;43:137-149.
17. Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, Krarup T, et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1608-1610.
18. Marre M, Shaw J, Brändle M, Bebakar WMW, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improve-

- ments in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabetic Medicine* 2009;26:268-278.
19. Zúñiga-Guajardo S, Aldrete J, Alexanderson E, Arechavaleta M, et al. Liraglutida en el contexto actual del tratamiento de la diabetes tipo 2. *Med Int Méx* 2011;27:141-159.
  20. Ampudia-Blasco F, Calvo C, Cos X, García J, et al. Liraglutida en el tratamiento de la diabetes tipo 2: recomendaciones para una mejor selección de los pacientes, desde una visión multidisciplinaria. *Av Diabetol* 2010:1-9.
  21. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Inter J Obes* 2011;1-11.



# Evaluación de las concentraciones séricas de CK-BB como diagnóstico en enfermedad vascular cerebral isquémica

## RESUMEN

**Antecedentes:** las concentraciones séricas de CKBB se incrementan rápidamente posterior a daño cerebral y pueden alcanzar 30 a 40 veces por arriba del valor control. Se considera factor diagnóstico y pronóstico en pacientes con mediciones seis horas posteriores a la lesión y posteriormente a los seis días. Se propone contar con un marcador enzimático que oriente de manera temprana al diagnóstico y tratamiento definitivo de esta afección.

**Objetivo:** determinar si las concentraciones séricas de CKBB > 22 UI/L permiten establecer el diagnóstico de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico.

**Material y método:** estudio prospectivo en el que se determinó una muestra de 43 pacientes con diagnóstico de enfermedad vascular cerebral isquémica de menos de 12 horas de evolución, a quienes se les determinaron las concentraciones séricas de CKBB y se les hizo tomografía computada de cráneo al ingreso y a las 72 horas. Se realizó cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, así como curvas ROC para determinar el punto de corte de CKBB y la realización de riesgo relativo.

**Resultados:** de los pacientes incluidos 53.4% eran del género masculino, con media de edad de 59.4±19 años; 34.8% de los pacientes no tenía comorbilidades. En la comparación de la prueba evaluada con la prueba de referencia (tomografía computada de cráneo) se obtuvo sensibilidad de 38%, especificidad 89%, valor predictivo positivo 80% y valor predictivo negativo 60%. Con el área bajo la curva de 93% y OR en 6.1.

**Conclusiones:** una prueba negativa de CKBB (<22 UI/L) es de utilidad para descartar el diagnóstico de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico.

**Palabras clave:** creatina cinasa, enfermedad vascular cerebral tipo isquémico.

## Assessment of serum levels of CK-BB as diagnosis of ischemic cerebral vascular disease

### ABSTRACT

**Background:** Serum CKBB apparently increases rapidly after the brain damage and can reach 30-40 times above the control value. It has

Cindy Gracia-Reyes<sup>1</sup>  
David Dávila-Sosa<sup>1</sup>  
Elizabeth Rodríguez-Romero<sup>1</sup>  
David Castro-Serna<sup>2</sup>  
Alberto Melchor-López<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna. Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

<sup>3</sup> Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Recibido: 29 de octubre 2014

Aceptado: 14 de enero 2015

**Correspondencia:** Dra. Cindy Gracia Reyes  
Servicio de Medicina Interna  
Hospital General Ticomán  
Plan de San Luis s/n  
07330 México, DF  
bsb\_laluz@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Gracia-Reyes C, Dávila-Sosa D, Rodríguez-Romero E, Castro-Serna D, Melchor-López A. Evaluación de las concentraciones séricas de CK-BB como diagnóstico en enfermedad vascular cerebral isquémica. Med Int Méx 2015;31:145-149.

come to regard as a diagnostic and prognostic factor in patients with measurements 6 hours after the injury and then at 6 days. It is proposed an enzymatic marker to guide us to early diagnosis and final treatment of this disease.

**Objective:** To determine whether serum levels of CKBB > 22 IU/L allow the diagnosis of cerebral ischemic vascular disease.

**Material and method:** A prospective study in which 43 patients with diagnosis of ischemic stroke less than 12 hours were included; all were submitted to a determination of serum CKBB and cranial computed tomography scans on admission and at 72 hours. It was calculated sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV), as well as ROC curves for determining cutoff CKBB and performing relative risk.

**Results:** Of the patients included, 53.4% were male, with a mean age of  $59.4 \pm 19$  years, 35% of patients had not comorbidities. In the comparison of the evaluated test with the reference test (cranial CT) sensitivity 38%, specificity 89%, PPV 80%, NPV 60% were obtained. With the area under the curve of 93% and OR 6.1.

**Conclusions:** A negative test of CK BB (<22 IU/L) is useful to exclude the diagnosis of ischemic cerebral vascular disease.

**Key words:** creatine kinase, ischemic cerebral vascular disease.

## ANTECEDENTES

La enfermedad vascular cerebral es un síndrome clínico que se distingue por la rápida aparición de signos neurológicos focales, que persisten más de 24 horas, sin otra causa aparente que el origen vascular. Se clasifica en dos subtipos: isquemia y hemorragia.

Tiene incidencia mundial de 1.5 a 4 casos por cada 1,000 habitantes y prevalencia de 8-30 por cada 1,000 habitantes. En México, la enfermedad vascular cerebral ocupa el sexto lugar como causa de muerte entre la población general, cuarto lugar entre el género femenino y sexto en el masculino.

La evaluación inicial de un paciente con sospecha de enfermedad cerebrovascular debe incluir

un examen clínico neurológico completo, así como biometría hemática, cuenta plaquetaria, tiempos de coagulación, fibrinógeno, electrolitos séricos, glucosa, pruebas de funcionamiento renal y hepático, gasometría arterial, electrocardiograma, radiografía de tórax y tomografía computada de cráneo. Algunos de estos recursos no están disponibles en algunas unidades, sólo se dispone de tomografía computada que tiene como limitantes que sólo puede demostrar hipodensidades en 20% de los casos iniciales de isquemia cerebral y que requiere esperar para su realización al menos 48 horas de evolución cuando el infarto ya está establecido para poder diferenciar entre evento isquémico o hemorrágico.

En líquido cefalorraquídeo se ha descrito la detección de lactato deshidrogenasa, aspartato



aminotransferasa, alanino aminotransferasa y creatina-cinasa en pacientes con hipoxia cerebral. La creatina-cinasa (CK) es una enzima intracelular que se encuentra en el citoplasma y las mitocondrias.

Bell y su grupo midieron la CKBB por radioinmunoensayo en sangre y líquido cefalorraquídeo en pacientes con trastornos neurológicos y encontraron un incremento significativo en los pacientes con accidentes cerebrovasculares y en los que tenían alteraciones prolongadas del estado de consciencia y traumatismo cerebral. Las concentraciones séricas de CKBB aparentemente se incrementan con rapidez después de daño cerebral y pueden alcanzar 30 a 40 veces por arriba del valor control. En pacientes con daño severo se han encontrado concentraciones elevadas incluso 10 veces el valor normal tres a seis días posteriores a la lesión. En lesiones menos severas se han encontrado elevadas dos a tres días.

La concentración máxima de CKBB asociada con pacientes con accidentes cerebrovasculares se encuentra en las primeras cuatro horas de iniciado el estudio radiológico. De la misma manera, se ha correlacionado como indicador de severidad en eventos vasculares cerebrales de tipo hemorrágico, con especificidad y valor predictivo positivo de 100% como marcador de severidad y sensibilidad de 70% como predictor de mejoría clínica.

Si se contara con un marcador enzimático que orientara de manera temprana al diagnóstico y tratamiento definitivo de la enfermedad vascular cerebral se disminuiría la mortalidad, las secuelas neurológicas por esta entidad y los costos en el sistema de salud.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio efectuado de agosto de 2011 a marzo de 2014, en pacientes ingresados al servicio

de Medicina Interna del Hospital General Ticomán y Hospital General Xoco, pertenecientes a la Secretaría de Salud del Distrito Federal. En los criterios de inclusión se consideraron todos los pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad vascular cerebral con menos de 12 horas de evolución que acudieron al servicio de urgencias y que hubieran sido internados al servicio de Medicina Interna de los hospitales especificados. Los criterios de exclusión fueron la no aceptación de familiares para la inclusión del paciente al estudio, acudir al servicio de Urgencias después de 12 horas de iniciados los datos clínicos de enfermedad vascular cerebral, enfermedad vascular cerebral de tipo hemorrágico corroborada por tomografía computada inicial, antecedente de demencia, epilepsia, cuadro clínico de traumatismo craneoencefálico y fallecimiento 72 horas antes de la determinación de CKBB o de la evaluación del caso mediante tomografía computada de cráneo.

Se concluyó un total de 22 pacientes por grupo como muestra para el estudio.

A los familiares responsables de los pacientes con diagnóstico de enfermedad vascular cerebral de menos de 12 horas de evolución que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión se les solicitó consentimiento informado, se realizó el llenado de formato de recolección de datos, con posterior toma sanguínea al ingreso y 72 horas después para determinar las concentraciones séricas de CKBB, con almacenamiento de las muestras para su posterior procesamiento en laboratorio clínico. Se tomó tomografía computada de cráneo al ingreso y a las 72 horas de ocurrido el evento, de esta manera los pacientes con isquemia cerebral corroborada a las 72 horas se derivaron al grupo de casos y los que no tenían isquemia cerebral corroborada por tomografía computada de cráneo a las 72 horas se derivaron al grupo de controles.

Para el análisis estadístico se realizó cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, así como curvas ROC para determinar el punto de corte de CKBB y la realización de riesgo relativo.

**RESULTADOS**

Se incluyeron 43 pacientes, de los que 53% era del género masculino, con media de edad de 59.4±19 años.

La escala de coma de Glasgow tuvo una media total de 12.6±3.4 puntos y la concentración sérica media de CKBB fue de 11.6±8.7.

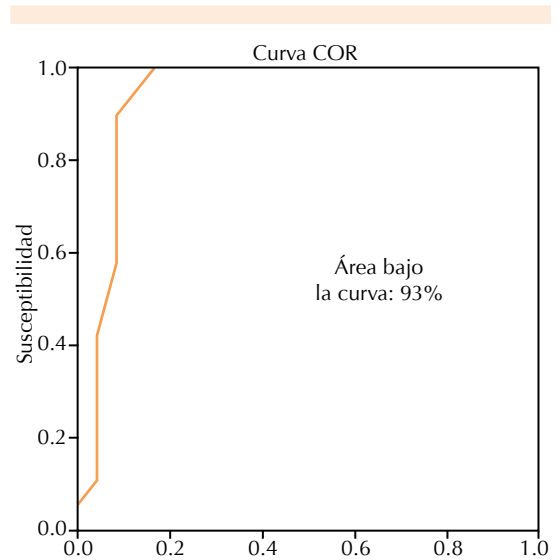
Como lo dicta la metodología, la prueba se comparó con la prueba de referencia (tomografía computada de cráneo). Se obtuvieron sensibilidad (38%), especificidad (89%), valor predictivo positivo (80%) y valor predictivo negativo (60%, Cuadro 1). El área bajo la curva fue de 93% (Figura 1).

**DISCUSIÓN**

Éste es un estudio de pruebas diagnósticas para la detección de enfermedad vascular cerebral isquémica, dado que en ocasiones en nuestra red hospitalaria no está disponible la prueba de referencia, que es la tomografía computada de cráneo o se realiza de manera tardía; por este motivo resulta importante encontrar alternativas que sirvan como herramientas diagnósticas cuando no esté disponible el estudio de imagen.

**Cuadro 1.** Sensibilidad, especificidad, valor predictico positivo y valor predictivo negativo de la prueba positiva (CKBB > 22) para diagnóstico de enfermedad vascular cerebral isquémica

Sensibilidad	38%
Especificidad	89%
Valor predictico positivo	80%
Valor predictivo negativo	60%



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

**Figura 1.** Área bajo la curva.

Al realizar la tabla de contingencia se encontró sensibilidad baja (38%), pero especificidad muy alta (89%), lo que indica que la prueba es de utilidad para descartar el diagnóstico de enfermedad vascular cerebral isquémica; es decir, si la prueba resulta negativa podemos descartar la posibilidad diagnóstica (Cuadro 2).

Se obtuvo un valor predictivo positivo de 80% y valor predictivo negativo de 60%. El área bajo la curva fue alta (93%), lo que corrobora la especificidad de la prueba.

Con los resultados encontrados podemos decir que una prueba negativa de CKBB (<22 UI/L) es

**Cuadro 2.** Contingencia CKBB y enfermedad vascular cerebral (EVC) isquémica

Recuento	EVC isquémica		Total	
	Presente	Ausente		
CKBB	Positivo	8	2	10
	Negativo	13	20	33
Total		21	22	43



**Cuadro 3.** Riesgo relativo

	Valor	Intervalo de confianza a 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para CKBB (positivo-negativo)	6.154	1.125	33.671
Para la cohorte enfermedad vascular cerebral isquémica = presente	2.031	1.202	3.431
Para la cohorte enfermedad vascular cerebral isquémica = ausente	.330	.093	1.175
Núm. de casos válidos	43		

de utilidad para descartar enfermedad vascular cerebral isquémica por su alta especificidad.

Asimismo, el hecho de encontrar una prueba positiva confiere un riesgo (OR) seis veces mayor de padecer enfermedad vascular cerebral isquémica comparado con los sujetos con prueba negativa.

Probablemente existen variables independientes que pudieran ser de confusión, como las comorbilidades o el género, que no se incluyeron en el análisis matemático y estadístico.

Este estudio marca el inicio de una línea de investigación con el objetivo de proyectar nuevos protocolos de investigación que contemplen las variables de confusión mencionadas utilizando análisis multivariado.

## BIBLIOGRAFÍA

- Arauz A, Ruiz-Franco A. Enfermedad vascular cerebral. *Revista de la Facultad de Medicina, UNAM* 2012;55.
- Young LT, Joffe R. Cerebrovascular diseases. *Principles of neurology*. McGraw Hill, 1998;1-5.
- Chiquete E, Ruiz J, Murillo B, et al. Mortalidad por enfermedad vascular cerebral en México, 2000-2008: Una exhortación a la acción. *Rev Mex Neuroci* 2011;12:235-241.
- Cabrera-Rayó A, Martínez-Olazo O, Laguna-Hernández G. Epidemiología de la enfermedad cerebral en hospitales de la ciudad de México. Estudio metacéntrico. *Med Int Méx* 2006;24:98-103.
- Ávila-Saldívar MN, Ordóñez-Cruz AE. Enfermedad vascular cerebral: incidencia y factores de riesgo en el Hospital General La Perla. *Med Int Méx* 2012;28:342-344.
- U Kothari R, Barsan W. Tratamiento de accidente apopléjico. *Medicina de urgencias*. México: McGraw-Hill, 1998;1-5.
- Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, et al. Enfermedades cerebrovasculares. *Harrison principios de medicina interna*. México: McGraw-Hill Interamericana, 2012;2:2644-2680.
- Ramiro HM, Santiago ADI. Enfermedad vascular cerebral. *El internista*. México: McGraw-Hill Interamericana, 1999;733-756.
- Rooze MI, Kaasik AE. Enzymatic activity of the cerebrospinal fluid in patients with cerebral infarct. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im Ss Korsakova* 1998;88:18-21.
- Coplin WM, Longstreth WT, Lam Am, Chandler WL, et al. Cerebrospinal fluid creatin kinase-BB isoenzyme activity and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol* 1999;56:1348-1352.
- Zarghami N, Gai M, Yu H, Roagna R, et al. Creatine kinase BB isoenzyme levels in tumour cytosols and survival of breast cancer patients. *Br J Cancer* 1996;73:386-390.
- Nussinovith M, Klinger G, Soen G, Magazanik A, et al. Increased creatine kinase isoenzyme concentration in cerebrospinal fluid with meningitis. *Clin Pediatr* 1996;35:349-351.
- Aksenova MV, Aksenov MY, Payne RM, Trojanowski JQ, et al. Oxidation of cytosolic proteins and expression of creatine kinase BB in frontal lobe different neurodegenerative disorders. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:158-165.
- Hulley SB, Cummings SR. *Diseño de la investigación clínica. Un enfoque epidemiológico*. Madrid: Hacourt Brace de España, 1997;13:232-233.
- Alwan A. *Global status report noncommunicable diseases 2010*. Geneva: World Health Organization 2011.
- García S, Villagómez AJ. Enfermedad vascular cerebral. *Actualidades en Medicina Interna*, 1998;5:2-16.
- Pfeiffer FE, Hamburger HA, Yanagihara T. Creatine kinase BB isoenzyme in CSF in neurologic diseases. Measurement by radioimmunoassay. *Arch Neurol* 1983;40:169-172.
- Corca M, Kloss R, Stober T, Schimrigk K, Keller HE. Elevated serum CK-BB levels in patients with cerebral trans-tentorial herniation after ischemic stroke. *Clin Biochem* 1989;22:131-134.
- Kloss R, Keller HE, Stober T, Emde H, Schimrigk K. Creatine kinase BB activity in the serum of patients with cerebrovascular diseases. *Nervenarzt* 1985;23:16-18.
- Coplin WM, Longstreth Jr WT. Cerebrospinal fluid creatin kinase-BB isoenzyme activity and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol* 1999;36:1348-1352.
- Phillips JP, Jones HM, Hitchcock R. Radioimmunoassay of serum creatine kinase BB as index of brain damage after head injury. *Br Med J* 1980;281:777-779.
- Kaste M, Sommer H. Brain-type creatine kinase isoenzyme occurrence in serum in acute cerebral disorders. *Arch Neurol* 1977;34:142-144.





## Tenofovir y su relación con osteoporosis en pacientes con VIH

### RESUMEN

**Antecedentes:** la osteoporosis, enfermedad con alta prevalencia, se distingue por disminución en la masa ósea, deterioro de tejido óseo, interrupción de la arquitectura ósea y afectación en la fuerza ósea, con incremento del riesgo de fractura. La osteoporosis es común en pacientes con VIH y es causa importante de morbilidad y mortalidad. La terapia HAART ha cambiado de manera importante el curso de la infección por VIH, transformándola de una infección mortal a una enfermedad crónica y relativamente manejable, con mejoría en la supervivencia y la calidad de vida. En particular, las alteraciones óseas se han observado en el curso de la infección por VIH y son un punto clave para el tratamiento de los pacientes con VIH, especialmente por la posible aparición de fracturas, lo que condiciona más comorbilidades.

**Objetivo:** determinar si la administración de tenofovir causa osteopenia en los pacientes con VIH.

**Material y método:** estudio ambispectivo, transversal, analítico, observacional, en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de VIH que recibían tratamiento con tenofovir, atendidos en la Clínica de VIH del Hospital Central Norte de Pemex, a quienes se realizó densitometría ósea y determinación de la carga viral.

**Resultados:** se encontró que 85.8% de los pacientes con carga viral indetectable padecían osteopenia; asimismo, se encontró que la variable tratamiento fue la única que respondió cuantitativamente a la comprobación de la hipótesis de que el tratamiento con tenofovir agrava la osteopenia-osteoporosis.

**Conclusiones:** existen más casos de disminución de densidad mineral ósea en relación con la administración de tenofovir. La administración de este fármaco causa osteopenia en los pacientes, dependiente del tiempo de administración y de las comorbilidades asociadas.

**Palabras clave:** osteoporosis, tenofovir, VIH.

Araceli Cruz-Rodríguez<sup>1</sup>  
Luis Javier Castro-D'Franchis<sup>2</sup>  
Abraham Emilio Reyes-Jiménez<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médico residente de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Jefe del Servicio de Medicina Interna.

<sup>3</sup> Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Central Norte de Pemex, México, DF.

## Tenofovir and its relation to osteoporosis in HIV-patients

### ABSTRACT

**Background:** Osteoporosis, a disease with high prevalence, is characterized by decreased bone mass, deterioration of bone tissue, disruption of bone architecture and commitment in bone strength, increasing the risk of fracture. Osteoporosis is common in patients with HIV and is a major cause of morbidity and mortality. HAART has dramatically

Recibido: 29 de octubre 2014

Aceptado: 14 de enero 2015

**Correspondencia:** Dra. Araceli Cruz Rodríguez  
aracelicruzro@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Cruz-Rodríguez A, Castro-D'Franchis LJ, Reyes-Jiménez AE. Tenofovir y su relación con osteoporosis en pacientes con VIH. Med Int Méx 2015;31:150-154.



changed the course of HIV infection transforming a fatal infection to a chronic disease and relatively manageable, improving both survival and quality of life. In particular, bone alterations have been observed in the course of HIV infection, becoming a key point for the management of patients with HIV, especially for possible development of fractures, determining major comorbidities.

**Objective:** To determine if tenofovir causes osteopenia in HIV-patients.

**Material and method:** An ambispective, cross-sectional, analytical, observational study was done with patients with HIV diagnosis receiving treatment with tenofovir, attended at HIV Clinic of North Central Hospital, Pemex, Mexico City; patients were submitted to bone densitometry and viral load determination.

**Results:** 85.8% of patients with undetectable viral load had osteopenia; also, the variable treatment was the only responding quantitatively to the verification of the hypothesis that treatment with tenofovir worsens osteoporosis-osteopenia.

**Conclusions:** There are more cases of reduced bone mineral density related to administration of tenofovir. This drug causes osteopenia in patients, depending on the time of administration and related comorbidities.

**Key words:** osteoporosis, tenofovir, HIV.

## ANTECEDENTES

La osteoporosis es común en pacientes con VIH y es causa importante de morbilidad y mortalidad.

El advenimiento de la terapia HAART cambió el curso de la infección por VIH, transformándola en una enfermedad crónica y relativamente manejable, mejorando la supervivencia y la calidad de vida. En particular, las alteraciones óseas se han observado en el curso de la infección por VIH, convirtiéndose en un punto clave para el manejo de los pacientes con VIH, especialmente por la posible aparición de fracturas, lo que condiciona más comorbilidades. El mayor número de lesiones óseas detectables en este grupo de pacientes se relaciona con la desmineralización ósea (osteopenia-osteoporosis y osteomalacia).

La osteoporosis es una enfermedad silenciosa hasta que se complica con fracturas, que generalmente ocurren con el menor traumatismo o en ocasiones sin evidencia de éste.

El riesgo de fractura vertebral, de columna o de muñeca en la población en general se incrementa de manera importante después de la edad de 65 años en mujeres y de 70 años en hombres; este riesgo se incrementa en pacientes con VIH, en diversos metanálisis se mostró una prevalencia general de osteoporosis de 15% en los pacientes infectados por VIH con promedio de edad de 41 años.

La fisiopatología de la enfermedad ósea en el paciente con VIH es compleja y multifactorial, representa una compleja interacción entre la infección por VIH, los factores de riesgo comunes

de osteoporosis exacerbados como consecuencia de la infección crónica por VIH, tabaquismo, alcoholismo, bajas concentraciones de vitamina D y administración de antirretrovirales. También existe relación en cuanto a la carga viral debido a la respuesta inflamatoria sistémica en la remodelación ósea.

En los pacientes infectados por VIH la disminución de la densidad mineral ósea está más relacionada con la disminución de peso, pero también con la deficiencia de estrógenos y testosterona, glucocorticoides, malabsorción, tabaquismo, ingestión de alcohol u opiáceos, cuenta de linfocitos CD4, duración de la infección por VIH, lipodistrofia, resistencia a la insulina e hiperlactemia.

Diversos estudios han mostrado disminución en la densidad mineral ósea, principalmente en los primeros dos años de iniciar la terapia antirretroviral, con disminución de 2 a 6% después de 96 semanas de iniciada ésta.

El objetivo de este estudio es determinar si la administración de tenofovir causa osteopenia en los pacientes con VIH.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio ambispectivo, transversal, analítico, observacional, en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de VIH que recibían tratamiento con tenofovir, atendidos en la Clínica de VIH del Hospital Central Norte de Pemex, a quienes se realizó densitometría ósea y determinación de la carga viral. Los criterios de inclusión fueron: ser derechohabientes al servicio de PEMEX, edad mayor de 18 años, ser portador de VIH y recibir tratamiento antirretroviral con tenofovir.

Los criterios de exclusión fueron: no ser derechohabientes al servicio de PEMEX, pacientes con diagnóstico previo de osteoporosis de causa alter-

na a la infección por VIH, pacientes embarazadas, pacientes con VIH sin tratamiento antirretroviral, pacientes con tratamiento diferente a tenofovir.

Los criterios de eliminación fueron: pacientes sin densitometría ósea, pérdida de derechohabencia o fallecimiento durante el estudio.

Mediante la búsqueda en el Sistema Integral de Administración Hospitalaria se obtuvieron 40 pacientes con diagnóstico de VIH, de los que 28 pacientes recibían tratamiento que incluía tenofovir; 14 recibían tenofovir-emtricitabina y los otros 14 pacientes, tenofovir-emtricitabina-efavirenz; de los 28 pacientes, sólo 23 contaban con densitometría ósea (10 pacientes con tenofovir-emtricitabina y 13 pacientes con tenofovir-emtricitabina-efavirenz).

En mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 50 años se tomó en consideración el puntaje T; se definió osteoporosis si la puntuación T era menor o igual a -2.5 en el cuello del fémur o la columna lumbar; osteopenia si la puntuación T era de -1 a -2.49. En pacientes menores de 50 años se consideró la puntuación Z, que considera anormal un valor menor de -2.0.

## RESULTADOS

El primer proceso estadístico al que sometimos la muestra fue al cálculo de frecuencias con el objetivo de tener una descripción numérica que facilitara el reconocimiento de ese estudio, las variables que se sometieron con el fin de cumplir el objetivo y la hipótesis presentada en el protocolo (que el tratamiento con tenofovir agrava la osteopenia-osteoporosis) fueron: sexo, edad, vía de trasmisión, carga viral, tratamiento, cuenta de CD4 y densitometría ósea; de tal proceso se obtuvieron los siguientes resultados:

Sexo: la frecuencia máxima esperada se localizó en la categoría masculino; 19 pacientes de los



23 incluidos, que equivalen a 82.6% del total de la muestra.

*Estadio del VIH:* se obtuvieron tres categorías según la muestra: A, B y C, donde la frecuencia mostró mayor distribución en comparación con las variables anteriores, porque la frecuencia máxima se observó en la categoría C con 13 pacientes, que equivalen a 56.5%, le sigue la categoría A, con 9 de los 23 pacientes (39.1%) y sólo un paciente se localizó en la categoría A3 (4.3% de la muestra).

*Carga viral del paciente:* se categorizó en detectable e indetectable, sólo un paciente tuvo carga viral detectable, equivalente a 4.3% de la muestra obtenida.

*Tiempo de inicio del tratamiento:* se encontró que poco más de la mitad de la muestra cumplió un año o más con el tratamiento; es decir, 16 pacientes tenían más de 12 meses con el tratamiento, éstos equivalen a 69.6% del total de la muestra; el resto, 7 pacientes (30.4%), tenía menos de un año con el tratamiento.

*Valor de CD4:* se categorizó en menor o mayor a 200 y se obtuvo una marcada tendencia hacia los valores mayores a 200 en este indicador; 19 pacientes se encontraron en esta categoría (82.6%), mientras que los cuatro restantes (17.4%) no tuvieron un valor mayor a 200; es decir, la orientación fue hacia los valores de CD4 mayores a 200.

*Tratamiento:* hubo dos categorías, la primera fueron los inhibidores nucleósidos y no nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTI/NNRTI), cuya composición médica constó de tenofovir-emtricitabina-efavirenz; la segunda categoría, aparte de tener un inhibidor de la transcriptasa con un inhibidor de proteasa (NRTI/IP), su composición médica se basó en tenofovir-emtricitabina-kaleta o darunavir.

Al cálculo de la frecuencia máxima, se consideró que 56.5% de los pacientes estaban con NRTI/IP, mientras que el 43.5% restante seguía un tratamiento con los medicamentos contenidos en NRTI/NNRTI.

*Densitometría ósea:* 4.3% de la muestra tenía osteoporosis, 56.5%, osteopenia y 39.1%, resultado normal en la densitometría.

Para comprobar la asociación de osteoporosis con la administración de tenofovir en pacientes con VIH, se calculó la contingencia entre las variables tratamiento con tenofovir y densitometría ósea; la frecuencia de osteopenia fue mayor en relación con la administración de tenofovir (Cuadro 1).

Se calculó la contingencia entre las variables carga viral y densitometría ósea y se encontró que 85.8% de los pacientes con carga viral indetectable padecían osteopenia, por lo que se concluye que no se requieren valores altos de carga viral para la aparición de osteopenia.

Al cálculo de la contingencia cuadrática o  $\chi^2$  se encontró que la variable tratamiento fue la única que respondió cuantitativamente a la comprobación de la hipótesis, porque se obtuvo un valor de  $\chi^2$  de 6,609 calculado y 5,991 en la tabla de distribución del mismo coeficiente, manejándose en dos grados de libertad y un valor p de 0.037 equivalente a 3.7% dentro del

**Cuadro 1.** Resultado de la densitometría ósea según el grupo de tratamiento

Núm. de pacientes	Densitometría ósea	
	Normal	Osteopenia
NRTI/NNRTI	5	8
NRTI/IP	4	6
Total	9	14
Porcentaje	39.1	60.9

NRTI: inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa; NNRTI: inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa; IP: inhibidor de proteasa.

margen de error de 0.05=5%, que respalda la hipótesis de investigación.

## DISCUSIÓN

La osteoporosis es común en pacientes con VIH y es causa importante de morbilidad y mortalidad, con incremento de los ingresos hospitalarios por fracturas y de los costos en los servicios de salud y disminución de la funcionalidad de los pacientes.

Los estadios avanzados de la infección por VIH (CD4 < 20 células/mL) se correlacionan con concentraciones altas de TNF y con elevación de marcadores de resorción ósea, lo que podría explicar la mayor pérdida de masa ósea en estos pacientes.

La baja densidad mineral ósea y la osteoporosis secundaria en pacientes con VIH probablemente tienen varios factores asociados e involucran una compleja interacción entre el virus, factores de riesgo tradicionales de osteoporosis (como edad, sexo, grupo étnico), la consecuencia de la infección crónica por VIH (inflamación y pérdida de peso), alcoholismo, tabaquismo, bajas concentraciones de vitamina D y tratamiento antirretroviral.

La asociación entre la severidad de la enfermedad por VIH y la baja densidad mineral ósea está bien establecida. Un análisis reciente de Grant y colaboradores demostró que la pérdida de la densidad mineral ósea es mayor en pacientes con cuenta de linfocitos CD4 disminuida, particularmente los que tienen CD4 <50 células/mm, aunado a una carga viral incrementada o al inicio de tratamiento con tenofovir.

Existen más casos de disminución de densidad mineral ósea en relación con la administración de tenofovir. Por tanto, nuestra hipótesis de investigación queda comprobada. La administración de tenofovir causa osteopenia en los pacientes,

dependiente del tiempo de administración y de las comorbilidades asociadas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Carrero A, Ryan P. Tenofovir y enfermedad ósea en pacientes infectados por el VIH. Servicio de Medicina Interna, Hospital España, 2009.
2. Cosman F, Lindsay R. Clinicians guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation, 2014 Issue, Version 1.
3. Martínez E, Jódar Gimeno E y col. Documento de consenso: Recomendaciones para el manejo de la enfermedad ósea metabólica en pacientes con VIH. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2014;32.
4. McComsey G, Tebas P, Shane E, et al. Bone disease in HIV infection: A practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis* 2010;51:937-946.
5. Challenges in the management of osteoporosis and vitamin D deficiency in HIV infection. *Osteoporosis and Vitamin D Deficiency in HIV Infection*. 2013;21:115-118.
6. Sharp M. HIV and bone health. *BETA* 2011;23:28-37.
7. Harrison. Principios de Medicina Interna. 18ª ed. McGraw-Hill.
8. Borderi M, Gibellini D, Vescini F, et al. Metabolic bone disease in HIV infection. *AIDS* 2009;23:1297-1310.
9. Farreras. *Medicina Interna* 17a ed. México: Elsevier, 2012;1024-1029.
10. Bedimo R, Maalouf N, Zhang S, et al. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS* 2012;26:825-831.
11. Hofbauer L, Hamann C, Ebeling P. Approach to the patient with secondary osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 2010;162:1009-1020.
12. Haskelber H, Carr A, Emery S. Bone turnover markers in HIV disease. *AIDS review* 2011;13:240-250.
13. Saccomanno M, Ammassari A. Bone disease in HIV infection. *Clin Cases Mineral Bone Metab* 2011;8:33-36.
14. Mateo L, Holgado S, Mariñoso ML. Hypophosphatemic osteomalacia induced by tenofovir en HIV-infected patients. *Clin Rheumatol* 2014.
15. Walker HV, Brown TT. Bone loss in the HIV- infected patient: Evidence, clinical implications, and treatment strategies. *J Infect Disease* 2012;205:391-398.
16. EACS. European AIDS Clinical Society. European AIDS Clinical Society guidelines: Prevention and management of non-infectious co-morbidities in HIV. October 2013.
17. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 2000;312:1254-1259.
18. Hans DB, Shepherd JA, Schwartz EN, et al. Peripheral dual energy X-ray absorptiometry in the management of osteoporosis: the 2007 ISCD Official positions. *J Clin Densitom* 2008;11:188-206.



# Anemia e inflamación con la administración de estimulantes de la eritropoyesis y su resistencia en hemodiálisis

María Berenice Rodríguez y Rodríguez<sup>1</sup>  
Luis Javier Castro-D'Franchis<sup>2</sup>  
Abraham Emilio Reyes-Jiménez<sup>3</sup>  
César Augusto López-Urtiz<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Residente de cuarto año de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Jefe del Servicio de Medicina Interna.

<sup>3</sup> Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna.

<sup>4</sup> Médico adscrito al Servicio de Nefrología.

Hospital Central Norte de Pemex, México, DF.

## RESUMEN

**Antecedentes:** el déficit de eritropoyetina es el factor dominante de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica. El diagnóstico en estadios 3, 4 y 5 se establece con hemoglobina menor a 11 g/dL. La efectividad de la respuesta a la estimulación eritropoyética se puede evaluar con el índice de resistencia a eritropoyetina (IRE), que expresa la relación entre la dosis administrada de agentes estimulantes y las concentraciones de hemoglobina; se define resistencia cuando el índice de resistencia a eritropoyetina es igual o mayor a 10.

**Objetivo:** determinar si existe diferencia significativa entre el índice de resistencia a eritropoyetina y el tipo de eritropoyetina administrando epoetina beta vs glicoleritropoyetina beta.

**Material y método:** estudio observacional, prospectivo, longitudinal, comparativo, efectuado en pacientes de la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Central Norte de Pemex, con dos tipos de eritropoyetina recombinante. Se midieron los valores de hemoglobina, cinética de hierro, hormona paratiroidea, proteína C reactiva, albúmina, se utilizaron frecuencias absolutas y relativas; las variables se correlacionaron mediante el coeficiente de Pearson.

**Resultados:** se observó una diferencia significativa entre el índice de resistencia a eritropoyetina y el tipo de eritropoyetina ( $p < 0.05$ ), con media de hemoglobina de 9.5 g/dL en los pacientes tratados con epoetina beta vs 10.08 g/dL de los que recibieron metoxi polietileno glicoleritropoyetina beta; correlación inversa entre proteína C reactiva y las concentraciones de hemoglobina.

**Conclusiones:** el incremento de proteína C reactiva y la anemia influyen en la resistencia a eritropoyetina con la administración de dos tipos diferentes de eritropoyetina.

**Palabras clave:** índice de resistencia a eritropoyetina, enfermedad renal crónica, eritropoyetina.

Recibido: 29 de octubre 2014

Aceptado: 14 de enero 2015

**Correspondencia:** Dra. María Berenice Rodríguez y Rodríguez  
berfarfalla1311@gmail.com

**Este artículo debe citarse como**

Rodríguez y Rodríguez MB, Castro-D'Franchis LJ, Reyes-Jiménez AE, López-Urtiz CA. Anemia e inflamación con la administración de estimulantes de la eritropoyesis y su resistencia en hemodiálisis. Med Int Méx 2015;31:155-163.

## Anemia and inflammation with the administration of erythropoiesis stimulants and its resistance in hemodialysis

### ABSTRACT

**Background:** Erythropoietin deficiency is the dominant factor of anemia in patients with chronic kidney disease. Diagnosis in stage 3, 4 and 5 is set to less than 11 g/dL hemoglobin. The effectiveness of the response to erythropoietic stimulation can be evaluated with the erythropoietin resistance index (ERI), that expresses the relationship between the administered dose of stimulating agents and hemoglobin concentrations defining resistance with an  $ERI \geq 10$ .

**Objective:** To determine if there is a significant difference between the resistance index to erythropoietin and the kind of erythropoietin administering epoetin beta vs beta methoxy polyethylene glycol.

**Material and method:** An observational, prospective, longitudinal and comparative study was done in patients of the Hemodialysis Unit of the North Central Hospital, Pemex, Mexico City, with two types of recombinant erythropoietin. Hemoglobin, iron kinetics, parathyroid hormone, C-reactive protein (CRP), albumin, absolute and relative frequencies, correlating variables using Pearson's coefficient were measured.

**Results:** Of all patients a significant difference between the ERI and the type of erythropoietin ( $p < 0.05$ ) was observed, with a mean hemoglobin of 9.5 g/dL in patients treated with epoetin beta vs 10.08 g/dL receiving epoetin beta methoxy polyethylene glycol; inverse correlation between CRP and hemoglobin levels.

**Conclusions:** Increased C-reactive protein and anemia influence on erythropoietin resistance administering two different types of erythropoietin.

**Key words:** erythropoietin resistance index, chronic kidney disease, erythropoietin.

### ANTECEDENTES

La anemia es la manifestación clínica del descenso en la circulación de eritrocitos, generalmente detectada por una concentración baja de hemoglobina. En 2006, la Iniciativa para la

Calidad de los Resultados en Enfermedad Renal de la Fundación Nacional del Riñón de Estados Unidos (NFK-KDOQI) sugirió como criterio para el diagnóstico de anemia una concentración de hemoglobina menor de 13.5 g/dL en hombres adultos, independientemente de la edad, debido



a que este fenómeno, en hombres mayores de 60 años, a menudo es atribuible a enfermedades concurrentes, y recomendó un objetivo de hemoglobina entre 11 y 12 g/dL en pacientes con enfermedad renal crónica, independientemente de si están o no en tratamiento dialítico.<sup>1-4</sup> En la enfermedad renal hay disminución de la producción de eritropoyetina, además de que ocurren efectos antiproliferativos por la acumulación de toxinas urémicas, hay una activación inmunológica crónica pudiendo existir contacto de células inmunológicas con las membranas de diálisis y las infecciones, lo que induce cambios en la homeostasia del hierro, con aumento en la captación y retención dentro de las células del sistema retículo endotelial, conduciendo a una desviación del hierro de la circulación a sitios de almacenamiento, limitando la disponibilidad de éste para las células progenitoras eritroides y la eritropoyesis, además de incrementar la liberación de hepcidina por estimulación hepática, que bloquea simultáneamente la absorción de hierro en el intestino, así como de los macrófagos, promoviendo la disminución en la saturación de transferrina y la deficiencia de hierro.<sup>5</sup> La eritropoyetina es una glicoproteína de 30.4 kDa compuesta por 165 aminoácidos, es el regulador primario de la eritropoyesis. La principal función de la eritropoyetina es mantener el número de eritrocitos y la concentración normal de hemoglobina en sangre y recuperar los valores normales después de una hemorragia. En 1977, Miyake y colaboradores purificaron la molécula de eritropoyetina, haciendo posible la clonación del gen y el posterior desarrollo de la eritropoyetina recombinante, pero en 1985 se utilizó por primera vez en el mundo en enfermos en hemodiálisis. Las guías actuales (Guías Europeas de Mejores Prácticas [EBPG] y la Fundación Nacional del Riñón de Estados Unidos) recomiendan el inicio del tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal, estén o no en diálisis. Estos pacientes deben recibir, además, complementos de hierro, con la finalidad de asegurar un depósito de hierro adecuado (ferri-

tina >100 ng/mL).<sup>2-6</sup> La administración de rhEPO estimula la eritropoyesis en los pacientes con insuficiencia renal y en sujetos sanos, produciendo la consiguiente elevación del valor de hematócrito y la concentración de hemoglobina, acompañados del incremento en el recuento reticulocitario. El efecto de la rhEPO es dosis-dependiente respecto de la elevación de la masa de hematíes, pero no tiene efecto en la vida media de los mismos.<sup>7</sup> La corrección de la anemia se acompaña de mejor oxigenación de los tejidos que da lugar a múltiples beneficios, alivia muchos de los síntomas que padecen estos pacientes, como astenia crónica, anorexia, intolerancia al frío y trastornos del ritmo del sueño, mejora la sensación de bienestar, aumenta la capacidad de ejercicio y desaparece la necesidad de transfusiones periódicas, con lo que reduce el riesgo de infecciones, la sobrecarga de hierro y la sensibilización inmunológica. El tratamiento con eritropoyetina en pacientes con daño renal se divide en dos etapas: una fase de corrección (o de inicio) y una fase de mantenimiento, una vez alcanzado el objetivo de hemoglobina. Se recomienda evitar aumentos de la hemoglobina > 2 g/dL al mes o cifras de hemoglobina mayores de 12 g/dL, con ajustes cada cuatro semanas de 25 a 50% de la dosis. Se recomienda vigilancia cada año en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 3, dos veces al año en estadios 4 y 5 sin diálisis y al menos cada tres meses en pacientes en estadio 5 en hemodiálisis y diálisis peritoneal. Según Lorenzo,<sup>1</sup> el concepto de resistencia resulta del incremento de la dosis habitual de comienzo que varía entre 100 y 150 UI/kg/semana, repartida en dos o tres dosis administradas por vía endovenosa posdiálisis;<sup>8-10</sup> con estas pautas cabe esperar un incremento de 1 g/dL/mes de hemoglobina hasta alcanzar valores diana de 10-12 g/dL; de no alcanzarse el incremento esperado, se aumenta la dosis en 50 a 100%, con evaluación de la respuesta cada cuatro semanas aproximadamente. La ausencia o clara deficiencia de respuesta en 8 a 12 semanas sugiere la posibilidad de resisten-



cia.<sup>11</sup> Las guías KDOQI determinan que existe resistencia a eritropoyetina cuando no se logra el incremento de hemoglobina mayor a 11 g/dL a pesar de dosis de agentes estimulantes de la eritropoyesis equivalentes a dosis mayores a 500 UI/kg/semana.<sup>12</sup> La respuesta inadecuada también puede deberse a una enfermedad infecciosa o inflamatoria como consecuencia de la liberación de citocinas proinflamatorias que inhiben la eritropoyesis. En términos generales, se definen tres formas de resistencia:<sup>13-15</sup>

### Resistencia relativa

Puede manifestarse de dos maneras: con un déficit de respuesta inicial, requiriéndose dosis mayores que las habituales descritas en la bibliografía o necesitando un tiempo más prolongado para alcanzar el hematócrito diana. Otra situación bastante frecuente es que, tras una buena respuesta inicial, ocurra una caída del hematócrito a pesar del incremento de las dosis de rhEPO.<sup>16,17</sup> Las causas más comunes de esta última son el agotamiento de las reservas de hierro o de los procesos inflamatorios o infecciosos intercurrentes que bloquean su disponibilidad. La resistencia relativa es potencialmente reversible una vez resuelto el mecanismo causal.

### Resistencia absoluta

Es un fenómeno excepcional y potencialmente irreversible, en el que la respuesta a la rhEPO es nula. La causa principal, si no la única descrita, es la fibrosis avanzada de la médula ósea con la consiguiente anulación del tejido eritropoyético.

### Falsa resistencia

Las pérdidas sanguíneas o hemólisis pueden condicionar un estado de resistencia aparente. En realidad la médula responde, pero el hematócrito no mejora.<sup>1</sup>

Diversos factores pueden causar falta de respuesta, como la deficiencia de hierro; el hiperparatiroidismo y la acumulación de aluminio han demostrado poner en peligro la capacidad de respuesta a la eritropoyetina (Cuadro 1). El déficit de hierro es la causa más frecuente de resistencia a rhEPO, puede existir al comienzo del tratamiento o aparecer en el curso del mismo.

En el primer caso, la deficiencia debe corregirse antes de comenzar a administrar la rhEPO. Se estima que 40% de los pacientes tendrá déficit de hierro durante el tratamiento. En la mayoría de los casos, este déficit es consecuencia del aumento de la utilización del hierro para la síntesis del heme. Los complementos de hierro orales o intravenosos habitualmente son necesarios para restaurar la respuesta. El estado férrico puede valorarse aceptablemente a través de las concentraciones séricas de ferritina y el índice de saturación de transferrina, sirviendo

**Cuadro 1.** Resistencia relativa y absoluta a eritropoyetina

#### Resistencia relativa

- Deficiencia de hierro
- Deficiencias vitamínicas (B<sub>12</sub> y ácido fólico)
- Intoxicación por aluminio
- Hiperparatiroidismo secundario
  - Depresión directa de la eritropoyesis
  - Inducción de fibrosis medular
  - Inhibición de la síntesis de eritropoyetina
- Procesos crónicos
  - Inflamatorios
  - Infecciosos
- Desnutrición
- Enfermedades malignas o autoinmunitarias
- Deficiencia de carnitina
- Deficiencia de piruvato cinasa
- Hemoglobinopatías

#### Resistencia absoluta

- Estados avanzados de fibrosis medular
- Hiperparatiroidismo
- Mielofibrosis
- Oxalosis
- Efectos secundarios de la rhEPO
- Inducción de fibrosis medular
- Anticuerpos anti-rhEPO

rhEPO: eritropoyetina humana recombinante.



de guía para iniciar y vigilar el tratamiento con hierro. Se sugiere iniciar tratamiento con hierro oral cuando las concentraciones séricas de ferritina sean menores a 200 ng/mL y el índice de saturación de transferrina sea menor a 30%. Las deficiencias de ácido fólico o vitamina B<sub>12</sub> pueden reducir potencialmente la respuesta eritropoyética, aunque este aspecto no se ha evaluado clínicamente. En cualquier caso, la sospecha de deficiencia basada en alteraciones en la fórmula hemática debe corregirse con complementos de ácido fólico o vitamina B<sub>12</sub> antes de comenzar o durante el tratamiento con rhEPO.<sup>1</sup> Hoy día se sabe que las fuentes de exposición al aluminio en la insuficiencia renal crónica son numerosas: soluciones de diálisis, ligantes o captadores de fósforo, albúmina, plasma, expansores plasmáticos, leches artificiales, incluso dietas y utensilios de cocina. No obstante, las principales fuentes de intoxicación por aluminio siguen siendo las soluciones de hemodiálisis y los ligantes de fósforo que contienen aluminio. La ingestión de quelantes de fósforo que contienen aluminio puede provocar hiperalbuminemia, lo que dificulta la absorción intestinal del hierro por un mecanismo competitivo y, además, puede inhibir la incorporación de hierro a la hemoglobina. En casos de intoxicación por aluminio severa, la resistencia parcial a la rhEPO suele disminuir tras el tratamiento con desferrioxamina. Las concentraciones elevadas de hormona paratiroidea pueden afectar negativamente la respuesta a rhEPO.<sup>18-21</sup> Los mecanismos por los que el exceso de hormona paratiroidea (PTH) puede frenar la respuesta a la rhEPO son: inhibición directa de la eritropoyesis, inducción de fibrosis medular con la consiguiente anulación del tejido eritropoyético e inhibición de la síntesis de eritropoyetina.<sup>22-25</sup> Asimismo, varios autores observaron disminución de la anemia de origen renal tras la paratiroidectomía. Existe evidencia de que las células eritropoyéticas de la médula ósea expresan receptores de calcitriol induciendo proliferación y maduración de células progenitoras eritroides. El incremento en las

concentraciones de hemoglobina en pacientes nefróticas tratados con alfa-calcidol se asocia con concentraciones bajas de PTH. En pacientes urémicos, diversos estudios comprobaron la hipótesis de la posible supresión de eritropoyesis por fibrosis de médula ósea que se observa en el hiperparatiroidismo severo. Otra posibilidad es que la PTH puede intervenir de manera endógena con la producción de eritropoyetina. Se ha observado incremento de la secreción de eritropoyetina sérica tras paratiroidectomía incluso 6 a 12 horas después de corregir el estado hiperparatiroideo. Se ha demostrado que los pacientes en diálisis con hiperparatiroidismo severo necesitan dosis mayores de rhEPO para corregir estados de anemia que los euparatiroides.<sup>3</sup>

La anemia de la enfermedad renal crónica se refiere, a menudo, como una anemia inflamatoria. De hecho, la inflamación es una característica común de estos pacientes, sobre todo en los pacientes en hemodiálisis. La inflamación se reconoce como una de las causas de baja respuesta a la terapia con agentes estimulantes de la eritropoyesis. Por lo general, los pacientes en hemodiálisis tienen concentraciones altas de marcadores de inflamación; es decir, IL-6, PCR, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , y concentraciones séricas bajas de albúmina, hay mayor capacidad de las células T para expresar IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, e IL-13; asimismo, se han reportado aumentos significativos de neutrófilos en pacientes no respondedores. También encontraron correlaciones positivas entre la proteína C reactiva y elastasa y entre la elastasa y la dosis de rhEPO, lo que sugiere que la elastasa, una proteasa de los neutrófilos liberada por degranulación, podría ser un buen marcador de la resistencia a rhEPO en pacientes en hemodiálisis. Las concentraciones elevadas de PCR se han asociado con resistencia a eritropoyetina, se ha observado incremento, incluso, de 80% de la dosis de agentes estimulantes de la eritropoyesis en pacientes con valores de proteína C reactiva superiores a 20 mg/mL.<sup>26-28</sup> La dosis de agentes estimulantes de la eritropoyesis y las concentraciones de proteína

C reactiva se relacionaron inversamente con la concentración de albúmina sérica y hierro, lo que sugiere que el principal mecanismo por el que las citocinas inflamatorias inhiben la eritropoyesis se relaciona con el metabolismo de hierro. La uremia *per se* es un estado proinflamatorio en el que se elevan varios factores proinflamatorios, el estrés oxidativo es otro elemento que hace que la uremia contribuya a aumentar el estado proinflamatorio.<sup>12</sup> Las situaciones capaces de producir fibrosis medular avanzada con el consiguiente desplazamiento de las series hematopoyéticas podrían condicionar una falta de respuesta a rhE-PO. Hasta la fecha, sólo la osteítis fibrosa debida a hiperparatiroidismo secundario y mielofibrosis se han relacionado con este mecanismo.<sup>1</sup>

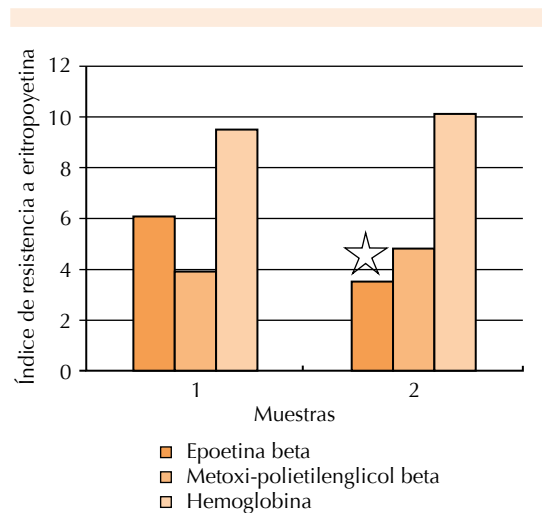
**MATERIAL Y MÉTODO**

Estudio observacional, prospectivo, longitudinal y comparativo, en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo de hemodiálisis y administración de epoetina beta (Bioyatin®) o metoxi polietilen glicoleritropoyetina beta (Mircera®), atendidos en el Hospital Central Norte de Pemex, de mayo de 2013 a mayo de 2014. A todos los pacientes se les tomó biometría hemática, cinética de hierro, hormona paratiroidea, albúmina y proteína C reactiva para medir la resistencia a la eritropoyetina a través de la siguiente fórmula: IRE = unidades de eritropoyetina semanal/peso en kg/hemoglobina en gramos en 100 mL ajustado al peso del paciente. Se utilizaron frecuencias absolutas y relativas, las variables cuantitativas se representaron mediante la media y se correlacionaron mediante el coeficiente de Pearson. Los datos se ingresaron a una hoja de Excel y al programa estadístico SPSS, versión 19.

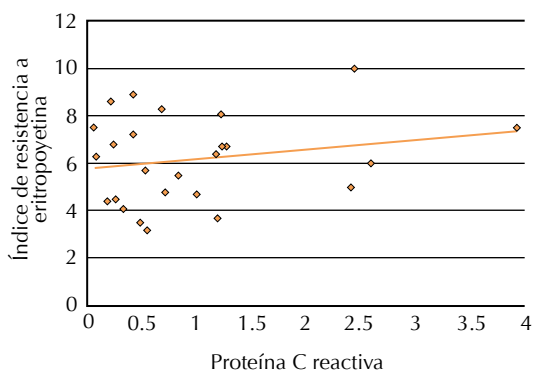
**RESULTADOS**

Se incluyeron 48 pacientes que se dividieron en dos grupos: uno tratado con epoetina beta

(Bioyatin®, n=27) y otro tratado con metoxi polietilen glicoleritropoyetina beta (Mircera®, n=21). En el análisis inicial que incluyó a todos los pacientes (n=48) se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el índice de resistencia a eritropoyetina y el tipo de eritropoyetina (t=-6.92, p<0.05) con epoetina beta y metoxi polietilen glicoleritropoyetina beta. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, con una media de 6.2 en pacientes con epoetina beta y 3.6 en pacientes con metoxi polietilen glicoleritropoyetina beta (Figura 1). Asimismo, se observó una diferencia significativa entre el índice de resistencia a eritropoyetina, la hemoglobina y con uno de los marcadores proinflamatorios (proteína C reactiva, Figura 2), tratados con epoetina beta, con un valor t=-3.23, p≤0.05. Los demás marcadores inflamatorios no mostraron relevancia estadística, con un índice de resistencia a eritropoyetina en relación con la transferrina de p=8.9 (p>0.05), índice de resistencia a eritropoyetina y albúmina: p=0.27 (p>0.05), índice de resistencia a eritropoyetina e índice de saturación de trans-

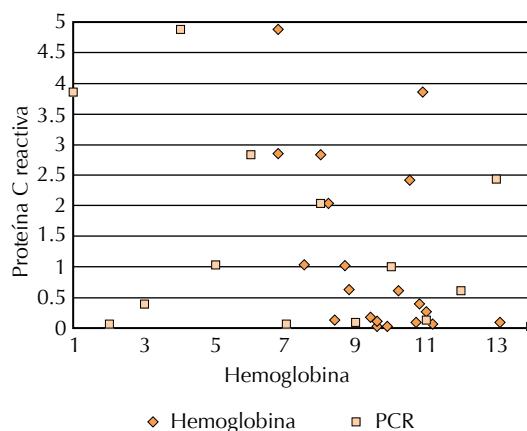


**Figura 1.** Índice de resistencia a eritropoyetina y agentes estimulantes.



**Figura 2.** Índice de resistencia a eritropoyetina y proteína C reactiva con epoetina beta.

ferrina:  $p=0.95$  ( $p>0.05$ ), índice de resistencia a eritropoyetina y PTH:  $p=0.29$  ( $p>0.05$ ), índice de resistencia a eritropoyetina y proteína C reactiva:  $p=0.57$  ( $p>0.05$ ). En pacientes tratados con metoxi polietilén glicoleritropoyetina beta se observó correlación inversa estadísticamente significativa entre proteína C reactiva y las concentraciones de hemoglobina ( $t=-3.23$ ,  $p=0.027$ ,  $p<0.05$ , Figura 3) y correlación estadísticamente significativa entre proteína C reactiva y albúmina, pero no en pacientes con epoetina beta. En los pacientes de ambos grupos no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el índice de resistencia a eritropoyetina y la transferrina, albúmina, índice de saturación de transferrina, PTH y proteína C reactiva. Posterior a la exclusión de pacientes para el segundo análisis efectuado a seis meses (seis de los pacientes tratados de inicio con metoxi polietilén glicoleritropoyetina beta cambiaron su tratamiento a epoetina beta y de los tratados de inicio con epoetina beta, 10 cambiaron su tratamiento a metoxi polietilén glicoleritropoyetina beta), se observó una diferencia estadísticamente significativa en el índice de resistencia a eritropoyetina en pacientes tratados con epoetina beta ( $t=2.92$ ,  $p=0.14$ ,  $<0.05$ ) con media en la primera muestra de 6.03 y de 3.91 en la segunda muestra, lo que



**Figura 3.** Hemoglobina y proteína C reactiva con metoxi polietilén glicoleritropoyetina beta. PCR: proteína C reactiva.

resultó en disminución del índice de resistencia a eritropoyetina estadísticamente significativa con el tratamiento de epoetina beta. Se observó un índice de resistencia a eritropoyetina mayor estadísticamente significativo en los pacientes tratados con metoxi polietilén glicoleritropoyetina beta, con una media inicial de 3.56 y de 4.82 en la segunda toma ( $t=-2.254$ ,  $p=0.046$ ,  $<0.05$ ). En cuanto a la frecuencia de anemia entre grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, con  $p>0.05$ .

## DISCUSIÓN

La anemia de la enfermedad renal crónica como enfermedad subyacente o comorbilidad asociada incrementa la morbilidad, mortalidad, los ingresos hospitalarios y los costos en los servicios de salud y agrava el deterioro funcional.<sup>3</sup> El origen es multifactorial; sin embargo, la disminución (absoluta y relativa) de la síntesis de eritropoyetina<sup>29</sup> es un factor determinante para el establecimiento de ésta, asociada con un déficit de hierro, resulta indispensable el tratamiento de ésta para evitar en lo posible el síndrome anémico, los requerimientos transfusionales, los costos hospitalarios y

las comorbilidades asociadas. El tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica ha cambiado de manera importante desde la instauración de los agentes estimulantes de la eritropoyesis, con reducción notable del requerimiento de transfusiones e incremento de la calidad de vida de los pacientes, mayor supervivencia y menor número de hospitalizaciones.<sup>30</sup> Sin embargo, algunos pacientes, incluso a dosis máximas, no responden al tratamiento, lo que conllevó a definir el término de resistencia a agentes estimulantes de la eritropoyesis.<sup>5</sup> Más de 95% de los pacientes en hemodiálisis tratados con agentes estimulantes de la eritropoyesis responden al tratamiento, pero 5 a 10% no responden de manera adecuada –lo que se ha asociado con resistencia–, mismos en los que se ha observado incremento en el riesgo de muerte y eventos cardiovasculares; de ahí que han surgido múltiples estrategias para reducir la resistencia a agentes estimulantes de la eritropoyesis y para evitar sobredosis en los que no la requieren. Por tanto, surge la necesidad de identificar a los pacientes con anemia que sean aptos para recibir tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis y secundariamente a los que no responden de manera adecuada al tratamiento, buscando la causa que, de ser corregible, logre incrementar la hemoglobina para corregir el estado anémico en el que se encuentre.

Se han descrito diversos factores causales de la resistencia a los agentes estimulantes de la eritropoyesis y destacan: la inflamación, desnutrición, hiperparatiroidismo secundario, déficit de hierro, deficiencias vitamínicas; la existencia de uno o la combinación de dos o más de éstos estadifica a los pacientes como respondedores y no respondedores. Para valorar la respuesta a eritropoyetina en pacientes con enfermedad renal crónica estadios 3, 4 y 5 en tratamiento con hemodiálisis se calculó el índice de resistencia a eritropoyetina con dos tipos de agentes estimulantes de la eritropoyesis: metoxi polietilén glicoleritropoyetina beta y epoetina beta, encontrando disminución del índice de resistencia

a eritropoyetina a seis meses de control con epoetina beta (de aplicación semanal) con media de hemoglobina de 9.5 g/dL vs metoxi polietilén glicoleritropoyetina beta, que mostró incremento del índice de resistencia a eritropoyetina a seis meses de control con media de hemoglobina de 10.08 g/dL.<sup>31-32</sup> La inflamación contribuye a la anemia a través de diferentes formas, suprimiendo la eritropoyesis, inhibiendo los efectos de las citocinas proinflamatorias, favoreciendo la supresión de la eritropoyesis, acelerando la destrucción de eritrocitos y disminuyendo la producción de eritropoyetina.

## REFERENCIAS

1. Lorenzo y D. Causas de resistencia al tratamiento con eritropoyetina recombinante humana. *Nefrología* 1992;XII.
2. Ribeiro S, Costa E, et al. rhEPO for the treatment of erythropoietin resistant anemia in hemodialysis patients—risks and benefits. *Hemodial Int* 2013;493-500.
3. Drüeke TB, Eckardt KU. Role of secondary hyperparathyroidism in erythropoietin resistance of chronic renal failure patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2002;17:28-31.
4. Locatelli F, Nissenson A, et al. Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease: problems and solutions. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *International Society of Nephrology*. 2008.
5. Costa E, Belo L, et al. Resistance to recombinant human erythropoietin therapy in haemodialysis patients—focus on inflammatory cytokines, leukocyte activation, iron status and erythrocyte damage. *J Nephrol Ren Transplant* 2009;2:66-83.
6. Phrommintikul A et al. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369:381-388.
7. Adriaan L Goram. Factors and predictors of response with epoetin alfa for chemotherapy-related anemia. *J Pharm Technol* 2000;16:227-235.
8. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease, 2012;2.
9. Parodís López, Y, Quintana Viñau, et al. Resistencia a la eritropoyetina en paciente trasplantado renal que regresa a hemodiálisis. *Nefrología Sup Ext* 2012;3:52-57.
10. Schneider A, Schneider MP, et al. Predicting erythropoietin resistance in hemodialysis patients with type 2 diabetes. *BMC Nephrology* 2013;14:67.
11. López Gómez JM, de Francisco AI, et al. Evolución del índice de resistencia a darbepoetina alfa en pacientes dializados



- que cambian de administración semanal a quincenal en la práctica clínica. *Nefrología* 2010;30:64-72.
12. EMEA Public Statement. Epoetins and the risk of tumour growth progression and thromboembolic events in cancer patients and cardiovascular risks in patients with chronic kidney disease. London, 2007. Doc. Ref. EMEA/496188/2007. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu>
  13. Valderrábano F, Alamo Caballero C, Alijama García P, Alonso Hernández A, et al. Eritropoyetina humana recombinante. Barcelona: Masson, 1988;5-10.
  14. Herrera Valdés R, Román Aldana W, Soto León L, Pérez Oliva-Díaz J, et al. Insuficiencia renal crónica. En: *Temas de Nefrología*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1991;2:3-4.
  15. Díez JJ, Iglesias P. Acciones de la eritropoyetina humana recombinante sobre la secreción hipofisiaria en pacientes urémicos. *Nefrología* 1993;XIII;380-390.
  16. Jelkmann WE. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol* 2011;589:1251-1258.
  17. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Anaemia management in chronic kidney disease: national clinical guideline for management in adults and children. London: Royal College of Physicians, 2000.
  18. Oster W, Hermann F, Gamm H. Erythropoietin for the treatment of anemia of malignancy associated with neoplastic bone marrow infiltration. *J Clin Oncol* 1990;8:956-962.
  19. McMahon FG, Vargas R, Ryan. Pharmacokinetics and erythropoietic response to human recombinant erythropoietin in healthy men. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47:557-564.
  20. Sobota JT. Recombinant human erythropoietin in patients with anemia due to end-stage renal disease. USA multicenter trial. *Contrib Nephrol* 1989;76:166-178.
  21. Zehnder C, Blumberg A. Human recombinant erythropoietin treatment in transfusion-dependent anemic patients on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 1989;31:55-59.
  22. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085-2098.
  23. Panichi V, Rosati A, Bigazzi R. Anaemia and resistance to erythropoiesis-stimulating agents as prognostic factors in haemodialysis patients: results from the RISCVID study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26: 2641-2648.
  24. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2010;153:23-33.
  25. Guía de Práctica Clínica, Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica Temprana. México: Secretaría de Salud, 2009.
  26. Bárányi P. Inflammation, serum C-reactive protein, and erythropoietin resistance. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:224-227.
  27. Van der Putten K, Braam, et al. Mechanisms of disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure. *Nature Clinical Practice. Nephrology* 2008;1:47-57.
  28. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47. Locatelli F, Nissenson A, et al. Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease: problems and solutions. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). International Society of Nephrology, 2008.
  29. Guerrero Riscos MA, Montes Delgado R, et al. Resistencia a eritropoyetina y supervivencia en pacientes con enfermedad renal crónica 4-5 no-D y enfermedad cardíaca. *Rev Nefr* 2012;32:343-352.
  30. Khatib M. The role of inflammation on iron and erythropoietin resistance. *J Nephrol RenTransplant* 2009;2:45-54.
  31. Campise M, Mikhail, et al. Impact of pre-transplant anemia correction and erythropoietin resistance on long-term graft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:8-12.
  32. Cavill I. Iron status as measured by serum ferritin: the marker and its limitations. *Am J Kidney Dis* 1999;34:s12-17.



## Utilidad del índice CROP como marcador pronóstico de extubación exitosa

Eduardo Adolfo Montaña-Alonso<sup>1</sup>  
Nayeli Gabriela Jiménez-Saab<sup>3</sup>  
Germán Vargas-Ayala<sup>2</sup>  
Jorge Luis García-Sánchez<sup>1</sup>  
Mauricio Eduardo Rubio-Sánchez<sup>1</sup>  
Martín de Jesús Reyna-Ramírez<sup>1</sup>  
Andrés Ledesma-Velázquez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Residente de cuarto año de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Jefe del Servicio de Medicina Interna.

Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

<sup>3</sup> Médico adscrito de Medicina Interna, Hospital General Xoco, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

### RESUMEN

**Antecedentes:** la ventilación mecánica es la base del tratamiento de apoyo de la insuficiencia respiratoria aguda; sin embargo, la perpetuación del soporte ventilatorio más allá de lo necesario puede significar mayor posibilidad de infección nosocomial, atrofia de la musculatura respiratoria y mayor estadía y costos hospitalarios. Un estudio de cohorte prospectivo encontró que el índice CROP, con resultado de 13 mL/respiración/min, predijo extubación exitosa con un valor predictivo positivo y negativo de 71 y 70%, respectivamente, en una población con una tasa de éxito de alrededor de 60%, que data de 1991, sin que desde entonces se tengan más estudios al respecto ni reportes de este índice en población mexicana.

**Objetivo:** valorar la eficacia del índice CROP como indicador pronóstico para el retiro del apoyo mecánico ventilatorio.

**Material y método:** estudio de cohorte observacional, comparativo, prospectivo y longitudinal. Se determinó una muestra de pacientes (hombres y mujeres) con apoyo mecánico ventilatorio, en protocolo de retiro de la ventilación. Se tomaron mediciones iniciales para calcular el índice CROP, índice de Tobin y P<sub>I</sub>max, con una medición posterior a las 48 horas, para determinar el éxito o no del proceso de extubación. Se utilizó estadística univariada para determinar la asociación del índice CROP mayor o igual a 13 y la extubación exitosa como variables cualitativas dicotómicas, por medio de la prueba  $\chi^2$ . Esta asociación también se evaluó por medio del valor del riesgo relativo (*Hazard ratio*, RR).

**Resultados:** se incluyeron 65 pacientes que se encontraban en protocolo de retiro de la ventilación mecánica invasiva, de los que 55.3% eran mujeres. Se determinó la asociación del índice CROP > 13 y la extubación exitosa, con  $\chi^2 = 23.4$ , valor de  $p < 0.001$ . Esta asociación también se evaluó por medio del valor del riesgo relativo, encontrando que el índice CROP > 13 tuvo un RR=3.01 para extubación exitosa, con intervalo de confianza a 95% de 1.59 a 5.67.

**Conclusiones:** el índice CROP mayor de 13 (como lo recomienda el protocolo de Weaning) se asoció de manera estadísticamente significativa con la extubación exitosa, por lo que demostró ser superior, incluso, a otros predictores de extubación exitosa.

**Palabras clave:** índice CROP, ventilación mecánica, extubación, índice de Tobin, P<sub>I</sub>max.

Recibido: 30 de octubre 2014

Aceptado: 14 de enero 2015

**Correspondencia:** Dr. Eduardo Adolfo Montaña Alonso  
Camino Viejo a los Reyes B-5, interior 203  
09800 México, DF  
netcat\_45@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como**

Montaña-Alonso EA, Jiménez-Saab NG, Vargas-Ayala G, García-Sánchez JL y col. Utilidad del índice CROP como marcador pronóstico de extubación exitosa. Med Int Méx 2015;31:164-173.



## Usefulness of CROP index as prognosis marker of successful extubation

### ABSTRACT

**Background:** Mechanical ventilation (MV) is the basis of supportive treatment of acute respiratory failure. However, the perpetuation of ventilatory support beyond what is necessary can mean a greater chance of nosocomial infection, respiratory muscle atrophy and increased hospital stay and costs. Thus, the fan-off maneuver, conducted by testing spontaneous ventilation (TSV) must be designed appropriately and early in the evolution of a patient connected to VM. However, the failure of extubation also has a significant morbidity and mortality, and there are currently no suitable parameters to predict its success or failure. The CROP index in prospective cohort study found that a score of 13 mL/breath/min predicted successful weaning with positive and negative predictive values of 71% and 70%, respectively, in a population with a success rate of weaning of about 60%, which dates from 1991, without since then having any more studies, or reports of this index in the Mexican population taken.

**Objective:** To assess the effectiveness of the CROP index as a prognostic indicator for removal of mechanical ventilatory support.

**Material and method:** An observational, comparative, longitudinal and protective cohort. A sample was determined of patients (men and women) under mechanical ventilatory support, in protocol withdrawal of ventilation. Initial measurements were taken to calculate CROP index, index Tobin and MIP, with a subsequent measurement at 48 hours to determine the success or failure of the extubation process. Univariate statistics were used to determine the association of the CROP index greater than 13 and the successful extubation as dichotomous qualitative variables using the  $\chi^2$  test. This association was also evaluated by the value of the relative risk (Hazard ratio, RR).

**Results:** Sixty-five patients were included in the recall protocol of invasive mechanical ventilation, of whom 55.3% were women. Association with the CROP index  $> 13$  and successful extubation was determined by finding a  $\chi^2=23.4$ , with a p value  $<0.001$ . This association was also evaluated by the value of the finding that the relative risk CROP index  $> 13$  has an RR = 3.01 for successful extubation, with a confidence interval of 95% from 1.59 to 5.67.

**Conclusions:** The CROP index above 13 (as recommended by the weaning protocol) was statistically significantly associated with successful extubation, proving to be superior even to other predictors of successful extubation.

**Key words:** CROP index, mechanical ventilation, extubation, Tobin index, MIP.



## ANTECEDENTES

La ventilación mecánica es la base del tratamiento de apoyo de la insuficiencia respiratoria aguda; sin embargo, la perpetuación del soporte ventilatorio más allá de lo necesario puede significar mayor posibilidad de infección nosocomial, atrofia de la musculatura respiratoria y mayor estadía y costos hospitalarios. De este modo, la maniobra de desconexión del ventilador, efectuada mediante la prueba de ventilación espontánea, debe pensarse temprana y oportunamente en la evolución de un paciente conectado a ventilación mecánica. Sin embargo, el fracaso de la extubación también posee morbilidad y mortalidad significativas y no existen en la actualidad parámetros adecuados para predecir su éxito o fracaso.

La desconexión de la ventilación mecánica es la maniobra de ejecución del fin último de ésta, que es restaurar la respiración normal del individuo.

El proceso de desconexión del paciente del ventilador incluye en un sentido amplio dos situaciones completamente diferentes: el retiro rápido del ventilador, que constituye la situación más frecuente, y la discontinuación progresiva del soporte ventilatorio (extubación), que se circunscribe a los pacientes en los que es difícil retirarles el respirador.

La prueba de ventilación espontánea puede realizarse usando un tubo T, en que el sujeto queda expuesto a la presión ambiental, o manteniendo al paciente conectado al respirador con niveles bajos de presión de soporte inspiratorio, espiratorio o ambos. Al mantener al paciente conectado al respirador se puede utilizar la información que éste despliega, lo que disminuye el trabajo de enfermería y la manipulación sobre la vía aérea; la posibilidad de extubación se evalúa entre 30 y 120 minutos después de iniciada la prueba de ventilación espontánea.

Esta decisión depende de cómo se desarrolló la prueba de ventilación espontánea, para lo que son útiles parámetros clínicos, como:

- La frecuencia respiratoria.
- La frecuencia y el ritmo cardiacos.
- La presión arterial.
- La saturación arterial de O<sub>2</sub> (SaO<sub>2</sub>).
- La existencia de signos clínicos de aumento del trabajo respiratorio o de franca fatiga muscular inspiratoria.

Se estima que 75% de los pacientes ventilados puede ser desconectado simplemente cuando la razón fisiológica que llevó a la ventilación mecánica es revertida y en el 25% restante el proceso de desconexión induce cambios importantes en la función respiratoria y puede asociarse con complicaciones y fracaso.

Las principales causas de fracaso de la desconexión pueden resumirse en:

- Alteraciones del intercambio pulmonar de gases.
- Inestabilidad cardiovascular.
- Falla de la bomba respiratoria.
- Se puede incluir una cuarta causa, más frecuente en sujetos sometidos por tiempo prolongado a ventilación mecánica, que está determinada por la dependencia psicológica al ventilador.

Los criterios medibles de tolerancia a la prueba de ventilación espontánea de manera objetiva son:

- pO<sub>2</sub> > 50-60 mmHg.
- SaO<sub>2</sub> > 85-90%.
- Aumento permisible de CO<sub>2</sub> no mayor a 10 mmHg.
- Frecuencia respiratoria sin variación mayor a 20%.



- pH > 7.32.
- Frecuencia cardiaca < 120.
- Presión arterial 180/90 mmHg.

Para intentar predecir el resultado de la prueba de ventilación espontánea se han usado diversas variables. Su medición se efectúa habitualmente en los primeros cinco minutos de desconexión, asumiendo que las características del sistema respiratorio, incluido el grado de activación del centro respiratorio, no varían a lo largo de la prueba de ventilación espontánea.

El uso de índices que combinen diferentes parámetros aumenta el rendimiento de cada uno por sí solo, pero requiere cálculos que a veces son complejos y nunca son perfectos. El índice CROP (distensibilidad dinámica, P<sub>lmax</sub>, oxigenación, presión) =  $[C_{dyn} * P_{lmax} * (PaO_2/PAO_2)]/R$ , donde C<sub>dyn</sub> es la distensibilidad dinámica, P<sub>lmax</sub> es la presión inspiratoria máxima, PaO<sub>2</sub>/PAO<sub>2</sub> es la proporción de oxígeno arterial tensión de oxígeno alveolar y R es la tasa respiratoria. Un estudio de cohorte prospectivo encontró que un resultado de 13 mL/respiración/min predijo extubación exitosa con valor predictivo positivo y negativo de 71 y 70%, respectivamente, en una población con una tasa de éxito de alrededor de 60%, que data de 1991, sin que desde entonces se tengan más estudios al respecto ni reportes de este mismo índice en población mexicana.

La ventilación mecánica es una medida terapéutica fundamental que ha llevado a elevar la supervivencia en diversos padecimientos, permitiendo que el paciente tenga una adecuada perfusión de O<sub>2</sub> en los tejidos en lo que se recupera la homeostasia respiratoria; sin embargo, cuando se planea el retiro del apoyo mecánico ventilatorio se deben cumplir diversos parámetros clínicos y de laboratorio, con la posibilidad de fracasar en el retiro de la ventilación mecánica, con lo que se elevan la morbilidad y la mortalidad, así como los costos intrahospita-

rios; por ende, es necesario un marcador que permita predecir con la mayor fiabilidad posible una extubación exitosa.

Cuando un paciente está bajo ventilación mecánica y es sometido a una prueba de ventilación espontánea con extubación y ésta fracasa, se aumenta la morbilidad y la mortalidad por cada nuevo evento de apoyo mecánico ventilatorio, aunado al aumento de los costos por hospitalización, día-ventilador y medicamentos que conlleva esta condición en particular. Si el índice CROP demuestra ser un predictor confiable, se convertiría en una valiosa herramienta porque el cálculo del valor sólo requiere parámetros medidos por el ventilador y gasométricos, herramientas que se encuentran en la mayor parte de los hospitales de México.

El objetivo principal de este estudio fue valorar la eficacia del índice CROP como indicador pronóstico para el retiro del apoyo mecánico ventilatorio. El objetivo secundario fue comparar el índice CROP con el índice de Tobin y P<sub>lmax</sub> para evaluar cuál muestra mayor significación estadística.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de cohorte observacional, comparativo, prolectivo y longitudinal de tipo analítico, con pacientes que se encontraban bajo apoyo mecánico ventilatorio y aptos para realizárseles prueba de ventilación espontánea. El estudio se efectuó de marzo de 2013 a enero de 2014 en el Hospital General Ticomán, Hospital General de Tláhuac y Hospital General Xoco de la Secretaría de Salud del Distrito Federal, previa firma de consentimiento informado del familiar responsable. A todos los pacientes se les midió la frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial media y se determinaron los días en apoyo mecánico ventilatorio; al ventilador se le midió el volumen corriente, P<sub>lmax</sub>, presión pico, PEEP, presión soporte, fracción inspirada de

O<sub>2</sub>, se realizó gasometría arterial para medición de presión arterial de O<sub>2</sub>, presión parcial de CO<sub>2</sub>, saturación arterial de O<sub>2</sub>, con el cálculo de los índices CROP y de Tobin.

Criterios de inclusión:

- Asistencia mecánica ventilatoria mayor de 24 horas.
- Control o resolución de la causa de la insuficiencia respiratoria aguda.
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> > 200, PaO<sub>2</sub> > 60 mmHg, PEEP/CPAP ≤ 5, PS ≤ 8.
- Estabilidad hemodinámica (si tiene apoyo vasopresor, debe ser norepinefrina ≤ 8 mcg/min o dopamina ≤ 7 mg/kg/min).
- Temperatura <38°C, Hb >10 g/dL, electrolitos séricos normales.
- Estado neurológico con reactividad y adecuado esfuerzo tusígeno y deglutorio, evaluado en escalas correspondientes para pacientes en apoyo mecánico ventilatorio.

Criterios de no inclusión:

- Pacientes con asistencia mecánica ventilatoria menor a 24 horas.
- Pacientes con asistencia mecánica ventilatoria mayor de 10 días.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con extubación fortuita
- Pacientes con inestabilidad hemodinámica durante el proceso de extubación asociada o no con la interrupción de la misma.

### Análisis estadístico

Se utilizó estadística univariada para determinar la asociación del índice CROP mayor o igual a 13

mL/respiración/min y la extubación exitosa como variables cualitativas dicotómicas, por medio de la prueba  $\chi^2$ . Esta asociación también se evaluó por medio del valor del riesgo relativo (*Hazard ratio*). La interpretación del riesgo relativo varía entre 0, 1 y valores mayores a 1; los valores entre 0 y 1 indican que existe menor probabilidad de tener la característica a estudiar (factor protector) y los valores mayores a 1, mayor probabilidad de tener la característica a estudiar (factor de riesgo). Todos los cálculos se realizaron manualmente y también por medio del paquete estadístico SPSS edición 20. Un valor p menor de 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

### Cálculo del tamaño de la muestra

$$n = \left( \frac{z_{\alpha} \sqrt{2p(1-p)} + z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}}{p^1 - p^2} \right)^2$$

Donde:

n: tamaño de la muestra

Z $\alpha$ =1.96

Z $\beta$ =0.84

P1=0.20 (20%)

P2=0.35 (35%)

P = P1+P2/2

Sustituyendo:

$$N = 1.96 \frac{0.6(0.7) + 0.84 \cdot 0.20(0.8) + 0.35(0.65)^2}{-0.20}$$

$$N = \frac{(1.27 + 0.52)^2}{-0.20}$$

$$N = (-8.04)^2 \approx 64 \text{ pacientes}$$

### RESULTADOS

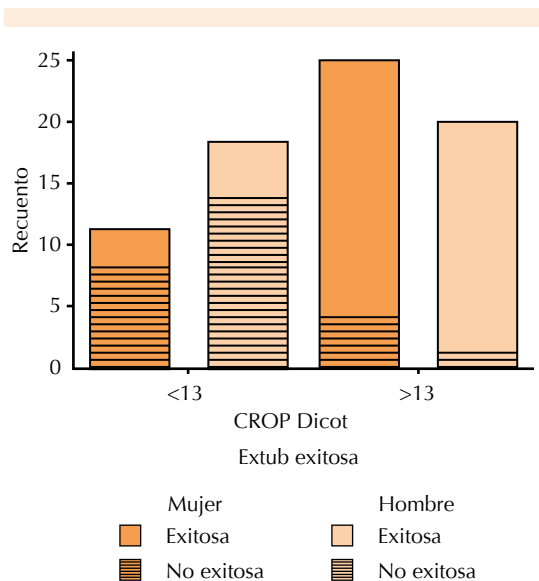
Se incluyeron 65 pacientes considerados para ingreso a protocolo de retiro de la ventilación mecánica invasiva, de los que 55% eran mujeres.



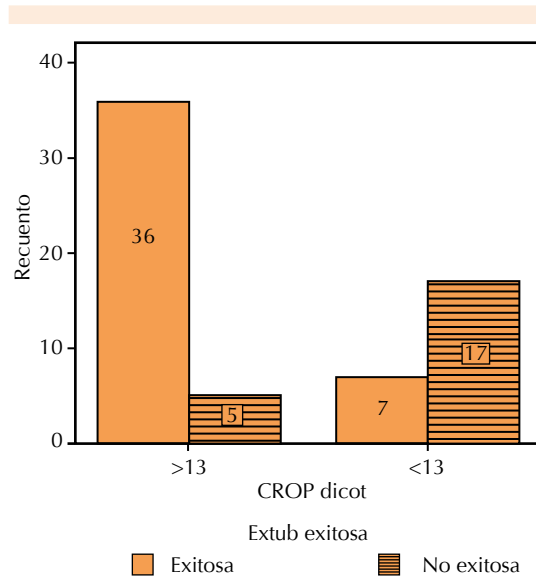
Los participantes tuvieron media de edad de  $52.4 \pm 12.7$  años. Los pacientes tuvieron un promedio de días con ventilación mecánica invasiva de  $5.49 \pm 2.37$ . Los pacientes se sometieron al protocolo de extubación con una presión soporte promedio de  $8.5 \pm 0.8$   $\text{cmH}_2\text{O}$ . El índice de Tobin, CROP y el PImax tuvieron un promedio de  $48.88 \pm 12.8$ ,  $16.2 \pm 5.8$  y  $-22.7 \pm 3.5$ , respectivamente.

En total, 41 pacientes tuvieron un índice CROP > 13 y 24 pacientes < 13. En las Figuras 1 y 2 podemos observar la mayor proporción de pacientes con índice CROP > 13 que tuvieron extubación exitosa (36 pacientes), comparado con un índice CROP < 13, en el que sólo siete pacientes lograron la extubación exitosa (Cuadros 1 a 5).

Se determinó la asociación del índice CROP > 13 y la extubación exitosa como variables cualitativas dicotómicas por medio de estadística univariada, con  $\chi^2 = 23.4$  y valor de  $p < 0.001$ .



**Figura 1.** CROP dicotomizado (extubación exitosa o no) en pacientes según el género.



**Figura 2.** Distribución de pacientes de acuerdo con el valor de CROP obtenido.

Esta asociación también se evaluó por medio del valor del riesgo relativo (*hazard ratio*), encontrando que el índice CROP > 13 tiene un riesgo relativo=3.0 para extubación exitosa, con intervalo de confianza a 95% de 1.59 a 5.67.

También se obtuvo sensibilidad (84%), especificidad (77%), valor predictivo positivo (88%), valor predictivo negativo (71%) y razón de verosimilitud positiva (3.6).

Para comparar con los otros predictores de extubación exitosa se determinó la asociación del índice de Tobin y la extubación exitosa; se encontró una asociación significativa con extubación no exitosa, con valor de  $\chi^2=13.8$ ,  $p < 0.001$  y riesgo relativo=0.37 (IC 95%: 0.17, 0.78).

También se determinó la asociación de la PImax con la extubación exitosa, encontrando una valor de  $\chi^2=7.5$ ,  $p < 0.01$ , así como un riesgo relativo=1.8 (IC 95%: 1.07, 3.03).

**Cuadro 1.** Estadística descriptiva de pacientes incluidos en el estudio

	Núm.	Mínimo	Máximo	Media	Des. típ.	Variancia
Edad	65	28	82	52.42	12.707	161.465
Días AMV	55	1	9	5.49	2.372	5.625
PS	65	7	12	8.54	.867	.752
Índice de Tobin	65	22.05	75	48.8822	12.83885	164.836
Vol corriente	65	340	680	467.38	91.298	8335.240
Índice CROP	65	8	35	16.29	5.876	34.523
Plmax	65	16	32	22.74	3.576	12.790
N válido (según lista)	55					

**Cuadro 2.** Asociación del índice CROP mayor a 13 y la extubación exitosa. Pruebas de  $\chi^2$

	Valor	gL	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
$\chi^2$ de Pearson	23.248	1	.000		
Corrección por continuidad	20.703	1	.000		
Razón de verosimilitudes	23.822	1	.000		
Estadístico exacto de Fisher				.000	.000
Asociación lineal por lineal	22.890	1	.000		
Núm. de casos válidos	65				

**Cuadro 3.** Riesgo relativo de índice CROP para extubación exitosa

	Valor	Intervalo de confianza a 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para CROP_dicot (>13/<13)	17.486	4.840	63.169
Para la cohorte extubación exitosa=exitosa	3.010	1.597	5.674
Para la cohorte extubación exitosa=no exitosa	.172	.073	.407
Núm. de casos válidos	65		

**Cuadro 4.** Cuadro de contingencia

Recuento		Extubación		Total
		Exitosa	No exitosa	
CROP dicot	>13	36	5	41
	<13	7	17	24
Total		43	22	65

**Cuadro 5.** Valores diagnósticos del índice CROP

Valor predictivo positivo	88%
Valor predictivo negativo	71%
Sensibilidad	84%
Especificidad	77%
Razón de verosimilitud positiva	3.6
Razón de verosimilitud negativa	0.207

## CONCLUSIONES

La mayoría de los pacientes incluidos en el protocolo era del género femenino (55%). Todos cumplieron los criterios de ingreso a un ensayo de respiración espontánea y posteriormente criterios de tolerancia al mismo, procediendo al retiro del apoyo de la ventilación mecánica.

El índice CROP mayor de 13 (como lo recomienda el protocolo de Weaning) se asoció de manera estadísticamente significativa con la extubación exitosa, con un valor de  $\chi^2=23.4$  y valor de  $p<0.001$ .



Al tratarse de un estudio de cohorte, esta asociación se corroboró por el valor del riesgo relativo, detectando que tener un índice CROP > 13 es factor indicativo, con RR=3.01 (IC 95%: 1.59, 5.67) para obtener una extubación exitosa.

Para corroborar estos datos se obtuvo sensibilidad (84%), especificidad (77%), valor predictivo positivo (88%), valor predictivo negativo (71%) y razón de verosimilitud positiva (3.6).

La razón de verosimilitud expresa el número de veces en que es más (o menos) probable hallar un resultado en las personas enfermas en comparación con las personas que no lo están, es decir, expresa cuántas veces más probable es obtener un resultado positivo en los enfermos comparados con los sanos.

Un índice CROP > 13 implica 3.6 veces más probabilidad en los que tienen extubación exitosa comparado con los que no tienen extubación exitosa.

Al realizar la comparación con los demás predictores de extubación exitosa, se encontró que el

Plmax también se asoció con extubación exitosa, aunque con un riesgo relativo menor que el del índice CROP (RR=1.8, IC 95%: 1.07, 3.03).

El índice de Tobin no sólo no es un factor predictor de extubación exitosa, sino que es un factor protector contra tal desenlace (RR=0.37, IC 95%: 0.17, 0.78).

Se recomienda el uso del índice CROP como predictor de extubación durante el protocolo de retiro del apoyo de la ventilación mecánica, que demostró ser superior, incluso, que otros predictores de extubación exitosa.

## DISCUSIÓN

Este estudio trata un tema de fundamental importancia para áreas de la medicina como Terapia Intensiva y Medicina Interna, entre otras especialidades que manejan pacientes con ventilación mecánica invasiva. El proceso de destete del ventilador involucra una evaluación sistemática de parámetros clínicos, ventilatorios y gasométricos que deben cumplir ciertos parámetros para poder incluir a un paciente en el protocolo de extubación.

Uno de los componentes más importante del protocolo del retiro del apoyo del ventilador son los llamados predictores de extubación exitosa; entre ellos, el más conocido es el índice de Tobin, sin conocer con exactitud cuál es el riesgo relativo o la razón de verosimilitud del beneficio y utilidad de ese índice.

Existen otros menos conocidos y menos utilizados, pero no por eso menos precisos, al contrario, con el protocolo desarrollado actualmente podemos decir que a la luz de nuestros resultados se encontró que el índice CROP es el de mayor valor predictivo de extubación exitosa con significación estadística y riesgo relativo alto. Este índice fue superior al Plmax y al índice de Tobin.

**Cuadro 6.** Asociación del Plmax y extubación exitosa. Pruebas de  $\chi^2$

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
$\chi^2$ de Pearson	7.520	1	.006		

**Cuadro 7.** Riesgo relativo de Plmax para extubación exitosa

	Intervalo de confianza a 95%		
	Valor	Inferior	Superior
Razón de las ventajas Plmax_ dicot (óptimo/subóptimo)	4.533	1.486	13.830
Para la cohorte extubación exitosa=exitosa	1.803	1.073	3.030

Esta situación puede entenderse si consideramos que el índice CROP contempla en su fórmula diversos parámetros ventilatorios y gasométricos, como distensibilidad dinámica, la propia presión inspiratoria máxima, la presión alveolar de oxígeno, la presión parcial de oxígeno arterial y la frecuencia respiratoria. Probablemente no se utiliza con mayor frecuencia debido a que requiere un poco más de tiempo que el simple índice de Tobin o P<sub>lmax</sub>, que suelen ser cálculos más rápidos y accesibles.

Esto amerita una reflexión importante debido a que para el científico y para el clínico debiera ser más importante y dar predilección al método de mayor precisión sobre el de mayor facilidad y rapidez en beneficio de la evolución clínica de los pacientes.

Consideramos que este estudio tiene el soporte suficiente para una adecuada validez interna; sin embargo, habrá que evaluar su utilidad y validez externa por medio de estudios futuros, idealmente multicéntricos, para establecer con precisión la predicción de una extubación exitosa utilizando el índice CROP.

## BIBLIOGRAFÍA

- Evidence based guidelines for weaning and discontinuing ventilator support. A collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians, the American Association for Respiratory Care and the American College of Critical Care Medicine. *Research Care* 2002;47:69-90.
- Dunham MC, La Monica C. Prolonged tracheal intubation in the trauma patient. *Trauma* 1984;24:120-124.
- Seneff MG, Zimmerman JE, Knaus WA, et al. Predicting the duration of mechanical ventilation: the importance of disease and patient characteristics. *Chest* 1996;110:469-479.
- Scheinhorn DJ, Chao DC, Steam-Hassenpflug MA, et al. Post-ICU mechanical ventilation. Treatment of 1,123 patients at a regional weaning center. *Chest* 1997;111:1654.
- Scheinhorn DJ, Artinian BA, Catlin JL. Weaning from prolonged mechanical ventilation: the experience at a regional weaning center. *Chest* 1994;105:534.
- Scheinhorn DJ, Hassenpflug M, Artinian B. Predictors of weaning after six weeks of mechanical ventilation. *Chest* 1995;107:500.
- Gracey DR, Hardy DC, Naessens JM, et al. The mayo ventilator-dependent rehabilitation unit: a 5-year experience. *Mayo Clin Proc* 1997;72:13.
- Elpern EH, Larson R, Douglass P, et al. Long-term outcomes for elderly survivors of prolonged ventilator assistance. *Chest* 1989;96:1120-1124.
- Indihar FJ. A 10-year report of patients in a prolonged respiratory care unit. *Minn Med* 1991;74:23-27.
- Latrino B, McCauley P, Astiz ME, et al. Non-ICU care of hemodynamically stable mechanically ventilated patients. *Chest* 1996;109:1591.
- Petrak RA, Nicholson KI, Brofman JD. Clinical outcomes prediction based on demographic data at a regional chronic ventilator-dependent unit. Program and abstracts of "Weaning'96", Weaning from prolonged mechanical ventilation. Palm Springs, 1996.
- Clark RL, Theiss D. Prolonged mechanical ventilation weaning, the experience at an extended critical care regional weaning center (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:410.
- Carson SS, Bach PB, Brzozowski L, et al. Outcomes after long term acute care: an analysis of 133 mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1568-1573.
- Scheinhorn DJ, Chao DC, Hassenpflug MS, et al. Post-ICU mechanical ventilation: results of a therapist-implemented patient-specific (TIPS) weaning protocol (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:373.
- Scheinhorn DJ, Chao DC, Hassenpflug MS. Approach to patients with long-term weaning failure. *Respir Care Clin N Am* 2000;6:437-461.
- Coplin W, Pierson, Cooley, Newell, Rudenfeld. Implications of extubation delay in brain injured patients meeting standard weaning criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1330-1536.
- Predictive parameters for weaning from mechanical ventilation. *J Bras Pneumol* 2011;37:669-679.
- Miller R, Cole R. Association between reduced cuff leak volume and postextubation stridor. *Chest* 1996;110:1035-1040.
- A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. *J Crit Care* 2012;27:221.
- Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilations. *Am J Respir Critical Care Mod* 1997;156:459-465.
- Savi A, Texeira C, Silva JM, Borges LG. Weaning predictors do not predict extubation failure. *J Crit Care* 2012;27:221.
- Predictive parameters for weaning from mechanical ventilation. *J Bras Pneumol* 2011;37:669-679.
- Manno EM, et al. A prospective trial of elective extubation in brain injured patients meeting extubation criteria for ventilator support: a feasibility study. 2000;161:1530-1536.
- Brochard L, Rauss A, Benito S, Conti G, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory



- support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:896-903.
25. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alia I, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;332:345-350.
26. Esteban A, Alia I, Gordo F, Fernandez R, et al. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:459-465.
27. Lemaire F, Teboul JL, Cinotti L, Giotto G, et al. Acute left ventricular dysfunction during unsuccessful weaning from mechanical ventilation. *Anesthesiology* 1988;69:171-179.
28. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, Burke HL, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 1996;335:1864-1869.
29. Yang KL, Tobin MJ. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1991;324:1445-1450.
30. Lessard MR, Brochard LJ. Weaning from ventilatory support. *Clin Chest Med* 1996;17:475-489.
31. Hall JB, Wood LD. Liberation of the patient from mechanical ventilation. *JAMA* 1987;257:1621-1628.





## Hemofilia adquirida. Una causa rara de hemorragia obstétrica

### RESUMEN

La hemofilia adquirida es una enfermedad autoinmunitaria rara; cerca de 7 a 14% de todos los casos ocurre en el periodo posparto en el que se desarrolla un autoanticuerpo dirigido contra el factor VIII, que se manifiesta con hemorragia clínicamente significativa. Se debe sospechar si hay un recuento plaquetario normal, tiempo de protrombina normal con prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado que no se corrige con plasma. El tratamiento de la hemofilia posparto tiene como objetivo disminuir la hemorragia para disminuir la morbilidad y mortalidad.

**Palabras clave:** hemofilia adquirida, hemorragia obstétrica.

Denise N Benardete-Harari<sup>1</sup>  
Ana Gabriela Sánchez-Cárdenas<sup>2</sup>  
Diego Meraz-Ávila<sup>3</sup>  
Haiko Nellen-Hummel<sup>2</sup>  
José Halabe-Cherem<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Ginecología y Obstetricia.

<sup>2</sup> Departamento de Medicina Interna.  
Centro Médico ABC, México, DF.

<sup>3</sup> Médico Ginecoobstetra y Uroginecólogo, Hospital Médica Sur Lomas.

## Acquired hemophilia. A rare cause of obstetric hemorrhage

### ABSTRACT

Acquired hemophilia is a rare autoimmune disease; about 7-14% of all cases occur in the postpartum period in which an auto antibody against factor VIII develops, presenting clinically with significant bleeding. Should be suspected if there is a normal platelet count, normal prothrombin time with prolongation of activated partial thromboplastin not corrected with plasma. The management of postpartum hemophilia aims to reduce bleeding to achieve a decrease of the mortality.

**Key words:** acquired hemophilia, obstetric hemorrhage.

Recibido: 30 de septiembre 2014

Aceptado: 14 de enero 2015

**Correspondencia:** Dra. Denise N Benardete Harari  
Centro Médico ABC  
Sur 136-116  
01120 México, DF  
dbh1714@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Benardete-Harari DN, Sánchez-Cárdenas AG, Meraz-Ávila D, Nellen-Hummel H, Halabe-Cherem J. Hemofilia adquirida. Una causa rara de hemorragia obstétrica. Med Int Méx 2015;31:174-180.



## ANTECEDENTES

La hemofilia adquirida es una enfermedad autoinmunitaria rara, con incidencia de 0.2 a 1.9 por un millón de habitantes por año.<sup>1-4</sup> Cerca de 7 a 14% de estos casos ocurre en el periodo posparto.<sup>5,6</sup>

Se manifiesta en pacientes previamente sanos que desarrollan un autoanticuerpo dirigido contra el factor VIII, lo que se manifiesta con hemorragia clínicamente significativa.<sup>1</sup>

A diferencia de la hemofilia clásica, que predomina en hombres, la hemofilia adquirida afecta por igual a hombres y mujeres, es más frecuente en las mujeres jóvenes, debido a que una de las causas principales es el puerperio, mientras que en los hombres predomina en los mayores de 65 años.<sup>5,7</sup>

Se asocia con enfermedades autoinmunitarias, neoplasias, embarazo, puerperio, enfermedades dermatológicas, infecciones y reacción a medicamentos; sin embargo, en aproximadamente 50% de los casos la causa subyacente no se identifica.<sup>1,7,8-13</sup>

La tasa de asociación con el embarazo es de 2 a 21%.<sup>14</sup> Ocurre con mayor frecuencia después del primer parto, en el registro EACH2 (*Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia registry*), en el que se evaluaron 42 mujeres, en 31 de ellas se asoció hemofilia adquirida con el primer embarazo (74%), 7 con el segundo (17%) y con el tercer y cuarto embarazo dos mujeres para cada uno (5%).<sup>15</sup>

## Patogénesis

El factor VIII es una proteína con peso molecular de 265 kDa y su secuencia está compuesta de aminoácidos agrupados en dominios A1-A2-B

(cadenas pesadas)-A3 -C1-C2 (cadenas ligeras). Los dominios A2 y A3 tienen sitios de unión para el factor IXa, el dominio C2 se une al factor de von Willebrand y cohesiona el factor VIII a la membrana de fosfolípidos.<sup>3,7</sup>

Los autoanticuerpos formados en la hemofilia adquirida son de la clase IgG, la mayor parte subclases IgG1 e IgG4, éstos están dirigidos contra los dominios A2, A3 y C2 de la molécula del factor VIII, interfiriendo con su unión al factor IXa, provocando subsecuentemente la desregulación de la unión del factor VIII con el factor de von Willebrand, dejando vulnerable al factor VIII a la degradación enzimática, lo que resulta en la inhibición de la actividad de ese factor, afectando la hemostasia secundaria efectuada por la unión del factor VIII con el factor de von Willebrand.<sup>1,7,16,17</sup>

Las células T CD4<sup>+</sup> juegan un papel importante en la respuesta humoral al factor VIII, ésta depende de una compleja interacción entre los subconjuntos de las células T CD4<sup>+</sup>, Th1 (estimula las células B para producir anticuerpos IgG1 e IgG2) y Th2 (estimula las células B para producir anticuerpos IgG4). El predominio de anticuerpos antifactor VIII Th2 correlaciona con una respuesta más intensa y títulos más altos de inhibidores, mientras que el predominio de Th1 correlaciona con mayor respuesta a la terapia inmunosupresora.<sup>7,18-20</sup>

La combinación de factores ambientales y genéticos conlleva a falla en la tolerancia inmunitaria y causa el desarrollo de anticuerpos contra el factor VIII; ciertos HLA de clase II y polimorfismos de antígenos linfocitarios T citotóxicos (CTLA-4) se han observado con alta frecuencia.<sup>21,22</sup>

Los defectos de la coagulación adquiridos pueden estar asociados con trombocitopenia o defectos en la hemostasia. Las principales causas son: trastornos relacionados con el embarazo (preeclampsia, síndrome HELLP, desprendimien-

to prematuro de placenta normoinsera, sepsis y hemorragias del sitio quirúrgico). El mecanismo se relaciona con hemodilución, insuficiencia hepática o coagulación intravascular diseminada.<sup>5</sup>

Entre las causas de hemorragia obstétrica está la atonía uterina, retención de restos placentarios, parto instrumentado, acretismo placentario y laceración del canal de parto. Las causas menos comunes son: alteraciones en la coagulación, como enfermedad de Von Willebrand y hemofilia congénita o adquirida A; se debe sospechar esta última si hay un recuento plaquetario normal, tiempo de protrombina normal con prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado que no se corrige con plasma.<sup>23</sup>

En el embarazo existen diferentes cambios en la cascada de coagulación, las plaquetas y el sistema fibrinolítico.<sup>24</sup>

#### Cambios en la coagulación durante el embarazo<sup>25</sup>

Durante el embarazo se producen alteraciones en el proceso hemostático, lo que propicia la activación del sistema de coagulación. Durante la gestación se produce un estado de hipercoagulabilidad, por lo que se considera al embarazo una trombofilia adquirida.

Entre los cambios principales están: disminución del tono venoso, reducción del flujo sanguíneo, obstrucción mecánica del útero grávido, estasis venosa en los miembros inferiores por compresión de la vena cava inferior y del plexo venoso pélvico, así como aumento de prostaciclina, estrógenos y del óxido nítrico.<sup>26</sup>

#### Cambios bioquímicos

1. Aumento de fibrinógeno.
2. Factores de la coagulación VII, VIII, IX, X y Von Willebrand (aumenta 1,000% la

actividad de estos factores). Se consideran marcadores de la activación de la coagulación ciertos complejos moleculares que se forman en este proceso, como aumento de complejos solubles de fibrina, complejos trombina-antitrombina junto con el incremento de los fragmentos de protrombina.<sup>25,27</sup>

3. En el embarazo se han encontrado alteraciones en las moléculas inhibitoras de la coagulación, como proteína C y S, que son degradadores de fibrina sintetizadas en el hígado dependientes de vitamina K. La proteína C es activada por la trombomodulina, que provoca un cambio conformacional en la trombina, que activa la proteína C, misma que se une a su cofactor la proteína S e inactivan a los factores Va y VIIIa promoviendo la inhibición del activador del plasminógeno y finalmente fibrinólisis.<sup>28</sup>
4. La precalicreína aumenta al doble respecto de las mujeres no gestantes y disminuye al inicio del trabajo de parto con aumento de calicreína.<sup>29</sup>

#### Cambios en las plaquetas durante el embarazo<sup>25,30</sup>

1. Aumento en la agregación plaquetaria.
2. Aumento en prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) sintetizadas en la pared vascular de vasos maternos y fetales, provocando antiagregación plaquetaria y vasodilatación.
3. Reducción de la respuesta de la adenilatociclasa a partir del tercer mes de gestación, lo que condiciona disminución de AMP cíclico y promueve la activación plaquetaria que, a su vez, se debe al aumento de tromboglobulina y tromboxano a<sub>2</sub>.<sup>31</sup>
4. Trombocitopenia idiopática debido a hemodilución y por plaquetopenia por consumo.



Entre los cambios en el mecanismo fibrinolítico encontramos:<sup>25</sup>

1. Aumento en el inhibidor de activador del plasminógeno 1 y 2.
2. Disminución del activador tisular del plasminógeno.
3. Aumento del dímero D.

Todo esto contribuye a un estado de hipercoagulabilidad.

#### *Cambios en la interfase útero-placentaria*

Durante del proceso de invasión trofoblástica las arterias espirales reemplazan el subendotelio que es suplantado por las células citotrofoblásticas, estas células tienen escasa capacidad para lisar la fibrina por el aumento local de PAI 1 y 2 (inhibidor del activador del plasminógeno), lo que resulta en aumento en la coagulación, disminución de la actividad anticoagulante y disminución de fibrinólisis.<sup>32</sup>

#### *Cambios en el puerperio*

Durante el puerperio mediato aumentan las concentraciones de plaquetas, disminuyen las de PAI 1, aumentan la antitrombina III y la proteína C y S, normalizándose para la quinta semana posparto.

En el puerperio tardío comienzan a normalizarse los factores de coagulación y fibrinólisis.

#### **Consideraciones clínicas y diagnóstico**

La hemofilia adquirida debe sospecharse en pacientes con inicio súbito de sangrado severo cuya causa no se detecta y que no tengan antecedente de hemorragias.<sup>1</sup>

Las manifestaciones clínicas son hemorragias espontáneas en la piel, membranas mucosas,

músculos y tejidos blandos.<sup>7</sup> Los casos de sangrado intracerebral son raros, en el registro EACH2 se informaron en cerca de 1.1%.<sup>33</sup>

En las mujeres en el puerperio la media de intervalo entre el posparto y las manifestaciones iniciales de sangrado es de dos meses; sin embargo, pueden ocurrir tan pronto como en el puerperio inmediato hasta 12 meses después; las manifestaciones comunes son: sangrado de tejidos blandos, vaginal, equimosis, sangrado posoperatorio y raramente hemartrosis, en contraste con la hemofilia congénita, en la que la hemartrosis es un síntoma predominante.<sup>5,34,35</sup>

La sospecha diagnóstica se confirma con la detección de las siguientes pruebas de laboratorio:

1. Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) prolongado que no se corrige con plasma normal.
2. Disminución de las concentraciones de factor VIII.
3. Anticuerpos antifactor VIII.

La anormalidad de laboratorio que se encuentra con mayor frecuencia es el hallazgo aislado de un TTPa prolongado, con tiempo de protrombina normal (en la ausencia de administración de anticoagulantes orales, enfermedades hepáticas, entre otras), tiempo de trombina normal y cuenta de plaquetas normal.

Es importante descartar inhibidores no específicos (anticoagulante lúpico o heparina), que pueden prolongar el TTPa. La vía más común para investigar más a fondo la causa de un TTPa prolongado y distinguir la deficiencia de un factor de la existencia de un inhibidor es realizando un estudio de corrección con plasma normal, que corregirá el TTPa a su valor normal si existe deficiencia del factor. Si existe inhibidor del factor VIII, éste será inhibido en el plasma normal y el TTPa no se corregirá.<sup>7,36-38</sup>

Si el TTPa no es corregido en plasma, el siguiente paso a realizar es la determinación de los niveles de actividad del factor VIII, si ésta es baja, debe continuarse con la identificación del anticuerpo antifactor VIII; (inhibidor) de acuerdo con el método de Bethesda.<sup>39,40</sup>

Los títulos de anticuerpo no están relacionados directamente con la severidad de los síntomas de sangrado o mortalidad, por lo que no se pueden utilizar como factor predictor, pero sí son útiles para realizar el seguimiento durante el tratamiento y medir la eficacia de la erradicación del inhibidor.<sup>33</sup>

#### Tratamiento de la hemofilia adquirida

El tratamiento de la hemofilia posparto tiene como objetivo disminuir la hemorragia y aumentar las concentraciones de factor VIII, disminuir las del inhibidor del factor VIII y la producción de autoanticuerpos VIII.<sup>41</sup>

El tratamiento antihemorrágico de primera línea consiste en administrar concentrado de factor VIIa recombinante (90-120 g/kg cada tres horas)<sup>25</sup> y concentrado de complejo protombínico. Como alternativa se puede indicar plasmaféresis e inmunoadsorción extracorpórea.

Los concentrados de complejos de protombina son una combinación de factores de coagulación X y VII que regulan la vía intrínseca de la coagulación.

El tratamiento de primera línea se basa en la administración de los agentes con efecto *bypass* o regulador, el prototipo es el agente regulador del inhibidor del factor VIII (FEIBA),<sup>28</sup> 75 U/kg cada 8 a 12 horas,<sup>42</sup> y el factor VIII activado recombinante que estimula la cascada de la coagulación. Se han descrito efectos secundarios

como infarto, trombosis o coagulación intravascular diseminada.

Si no se dispone de los tratamientos de primera línea, se administra el factor VIII porcino, pero su desventaja son las reacciones adversas, como alergias y anafilaxia.<sup>43</sup>

Otra alternativa es la plasmaféresis o administración de concentrados de factor VIII humano a altas dosis en caso de baja respuesta a los fármacos anteriores.

El tratamiento dirigido a disminuir las concentraciones del inhibidor del factor VIII es con fármacos inmunosupresores, como corticoesteroides, ciclofosfamida, azatioprina, inmunoglobulina G intravenosa; la administración de vincristina, ciclosporina y mofetilmicofenolato ha producido buenos resultados.<sup>41</sup> El tratamiento con prednisona y ciclofosfamida es de primera línea.<sup>44</sup>

En pacientes resistentes se puede administrar rituximab (anti-CD20),<sup>45</sup> que es un antígeno de linfocitos B, produciendo eliminación selectiva de éstos mediante citotoxicidad celular y apoptosis.

Sin embargo, no se ha encontrado diferencia significativa al comparar la prednisona con ciclofosfamida o con rituximab.<sup>42,43,46</sup> Cuando los tratamientos de primera línea fallan, el rituximab ha mostrado resultados prometedores, volviéndose un medicamento de primera línea.

#### Pronóstico

En la mayoría de los casos el inhibidor desaparece espontáneamente después de un periodo promedio de 30 meses, por lo que el pronóstico de la hemofilia adquirida posparto es bueno en comparación con el de otras formas de hemofilia



adquirida, y tiene las tasas de mortalidad más bajas (0.6%).<sup>7,47-50</sup>

## DISCUSIÓN

En este artículo pretendemos resaltar una causa rara de hemorragia obstétrica, que si se identifica oportunamente, el pronóstico puede ser muy alentador, porque si no se piensa en la misma, el médico tiende a reponer la pérdida sanguínea; incluso, muchas de estas pacientes terminan en histerectomía sin ceder la hemorragia. Reponer estas pérdidas puede exacerbar la producción de anticuerpos, con lo que se crea un círculo vicioso con aumento del sangrado que pone en riesgo la vida de la paciente. Por tanto, en el diagnóstico diferencial del sangrado posparto siempre debemos inculir a la hemofilia adquirida.

## REFERENCIAS

- Massimo F, Giovanni T, et al. Acquired factor VIII inhibitors in oncohematology: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;66:194-199.
- Delgado J, Yimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* 2003;121:21-35.
- Boggio LN, Green D. Acquired hemophilia. *Rev Clin Exp Hematol* 2001;5:389-404.
- Pruthi RK, Nichols WL. Autoimmune factor VIII inhibitors. *Curr Opin Hematol* 1999;6:314-322.
- Mytopher K, Dudebout J, Card R, Gilliland B. Teaching Case Report: Acquired hemophilia A presenting post partum. *CMAJ* 2007;177:339-340.
- Sedigheh Borna, Sedigheh Hantoushzadeh. Acquired hemophilia as a cause of primary postpartum hemorrhage. *Arch Iranian Med* 2007;10:107-110.
- Mulliez S, Vantilborgh A, Devreese K. Acquired hemophilia: a case report and review of the literature. *Int J Lab Hem* 2014;36:398-407.
- Yee TT, Pasi KJ, Lilley PA, Lee CA. Factor VIII inhibitors in haemophiliacs: a single-centre experience over 34 years, 1964-1997. *Br J Haematol* 1999;104:909-914.
- Baudo F, de Cataldo F. Acquired factor VIII inhibitors in pregnancy: data from the Italian Haemophilia Register relevant to clinical practice. *BJOG* 2003;110:311-314.
- Meiklejohn DJ, Watson HG. Acquired haemophilia in association with organ-specific autoimmune disease. *Haemophilia* 2001;7:523-525.
- Sallah S, Nguen NP, Abdallah JM, Hanrahan LR. Acquired hemophilia in patients with hematologic malignancies. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:730-734.
- Hauser I, Lechner K. Solid tumors and factor VIII antibodies. *Thromb Haemost* 1999;82:1005-1007.
- Sallah S, Wan JY. Inhibitors against factor VIII in patients with cancer. *Cancer* 2001;91:1067-1074.
- Franchini M. Postpartum acquired factor VIII inhibitors. *Am J Hematol* 2006;81:768-773.
- Tengborn L, Baudo F, Huth-Kühne A, Knoebl P, et al. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *BJOG* 2012;119:1529-1537.
- Weston Smith SG, Revell P, Lawrie AS, Holland LJ, Savidge GF. The rapid development of an IgM inhibitor of porcine factor VIII in a patient with acquired haemophilia. *Br J Haematol* 1990;75:434-436.
- Carmona E, Aznar JA, Jorquera JI, Villanueva MJ, Sanchez-Cuenca JM. Detection of two different anti-factor VIII/von Willebrand factor antibodies of the IgA class in a hemophilic patient with a polyclonal factor VIII inhibitor of the IgG class. *Thromb Res* 1991;63:73-84.
- Reding MT. Immunological aspects of inhibitor development. *Haemophilia* 2006;12:30-36.
- Reding MT, Lei S, Lei H, Green D, et al. Distribution of Th1- and Th2-induced anti-factor VIII IgG subclasses in congenital and acquired hemophilia patients. *Thromb Haemost* 2002;88:568-575.
- Reding MT, Okita DK, Diethelm-Okita BM, Anderson TA, Conti-Fine BM. Human CD4+T-cell epitope repertoire on the C2 domain of coagulation factor VIII. *J Thromb Haemost* 2003;1:1777-1784.
- Oldenburg J, Zeitler H, Pavlova A. Genetic markers in acquired haemophilia. *Haemophilia* 2010;16:41-45.
- Pavlova A, Zeitler H, Scharrer I, Brackmann HH, Oldenburg J. HLA genotype in patients with acquired haemophilia A. *Haemophilia* 2010;16:107-112.
- Karlsson H, Pérez C. Postpartum haemorrhage. *An Sist Sanit Navar* 2009;32:159-167.
- Almagro D. La hemostasia en el embarazo. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter* 2000;16:90-98.
- Baudo F. Acquired factor VIII inhibitors in pregnancy: data from the Italian Hemophilia Register relevant to clinical practice. *Int J Obstet Gynecol* 2003;110:311-314.
- Howland EJ, Palmer J, Lumley M, Keay SD. Acquired factor VIII inhibitors as a cause of primary postpartum hemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol* 2002;103:97-98.
- Astermark J, Donfield SM, Di Michele DM, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia com-

- plicated by an inhibitor: the FEIBA novoseven comparative (FENOC) study. *Blood* 2007;109:546-551.
28. Buseri F, Jeremiah Z, Kalio F. Influence and gestation period on some coagulation parameters among Nigerian antenatal women. *Res J Med Science* 2008;2:275-281.
  29. Djelms J, Ivanisevic M, Kurjak A, Mayer D. Hemostatic problems before, during and after delivery. *J Perinat Med* 2001;29:241-246.
  30. Norris L. Blood coagulation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:369-383.
  31. Uchikova E, Ledjev I. Changes in haemostasis during normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;119:185-188.
  32. Conte G, Figueroa G, Aravena P, Gonzáles N, Araos D, Cuneo M. Hemofilia adquirida tratada con anti-CD20, un anticuerpo antilinfocito B. *Rev Méd Chil* 2011;139:357-361.
  33. Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost* 2012;10:622-631.
  34. Solymoss S. Postpartum acquired factor VIII inhibitors: results of a survey. *Am J Hematol* 1998;59:1-4.
  35. Ma AD, Carrizosa D. Acquired factor VIII inhibitors: pathophysiology and treatment. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2006;432-437.
  36. Huth-Kuhne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009;94:566-575.
  37. Collins P, Baudo F, Huth-Kuhne A, Ingerslev J, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes* 2010;3:161.
  38. Lossing TS, Kasper CK, Feinstein DI. Detection of factor VIII inhibitors with the partial thromboplastin time. *Blood* 1977;49:793-797.
  39. Pruthi RK, Nichols WL. Autoimmune factor VIII inhibitors. *Curr Opin Hematol* 1999;6:314-322.
  40. Ma AD, Carrizosa D. Acquired factor VIII inhibitors: pathophysiology and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;1:432-437.
  41. Hauser I, Schneider B, Lechner K. Postpartum factor VIII inhibitors. A review of the literature with special reference to the value of steroid and immunosuppressive treatment. *Thromb Haemost* 1995;73:1-5.
  42. Del Valle Rubido C y col. Hemofilia A adquirida posparto: guía de diagnóstico y tratamiento a raíz de un caso clínico. *Prog Obstet Ginecol* 2014.
  43. Cabezas-Poblet M, Pérez-García R, Argiz-Muñiz A, Quintero-Méndez Y. Hemofilia adquirida en el postparto. Presentación de un caso. *Rev Finlay* 2012;2.
  44. Michiels JJ. Acquired hemophilia A in women postpartum: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Clin Appl Thromb Hemost* 2000;6:82-86.
  45. García J, Vela J, García A, et al. Respuesta a largo plazo con rituximab en una paciente con hemofilia adquirida. *Rev Invest Clin* 2011;63:210-212.
  46. García-Chavez J, Majluf-Cruz A, Montiel-Cervantes L, García-Ruiz Esparza M, Vela-Ojeda J. Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura: a long-term follow-up analysis. *Ann Hematol* 2007;86:871-877.
  47. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007;109:1870-1877.
  48. Tay L, Duncan E, Singhal D, Al-Qunfoidi R, et al. Twelve years of experience of acquired hemophilia A: trials and tribulations in South Australia. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:769-777.
  49. Solymoss S. Postpartum acquired factor VIII inhibitors: results of a survey. *Am J Hematol* 1998;59:1-4.
  50. Hauser I, Schneider B, Lechner K. Post-partum factor VIII inhibitors. A review of the literature with special reference to the value of steroid and immunosuppressive treatment. *Thromb Haemost* 1995;73:1-5.



## Derrame pleural: ruta diagnóstica inicial

### RESUMEN

El abordaje del derrame pleural debe ser siempre de manera sistemática y ordenada; existen más de 50 causas posibles; debemos tomar en cuenta la historia clínica y estudios de imagen. La integración de una ruta con las características del líquido pleural es una herramienta primordial de fácil acceso en el diagnóstico del derrame pleural con la finalidad de obtener un diagnóstico rápido y con ello tomar decisiones apropiadas para la realización de estudios de extensión junto con procedimientos apropiados que lleven al diagnóstico y al tratamiento óptimo.

**Palabras clave:** derrame pleural, ruta diagnóstica, líquido pleural.

José Carlos Herrera-García  
Rubén Sánchez-Pérez

Departamento de CardioNeumología, Fundación  
Madonna Di Guadalupe, Puebla, Puebla, México.

## Pleural effusion: an initial diagnostic route

### ABSTRACT

The approach of pleural effusion should always be systematic and orderly, there are over 50 possible causes. We should take in mind the background in the medical record and imaging studies. The integration of a route with the features of effusion fluid is an essential tool for easy access in the diagnosis of effusion in order to obtain a rapid diagnosis and thus make decisions appropriate to the extension studies with appropriate procedures lead us to a diagnosis and optimal treatment.

**Key words:** pleural effusion, diagnosed route, pleural fluid.

Recibido: 27 de octubre 2014

Aceptado: 14 de enero 2015

**Correspondencia:** Dr. José Carlos Herrera García  
Fundación Madonna Di Guadalupe  
Departamento de CardioNeumología  
Av. Kepler 2143  
72190 Puebla, Puebla, México  
jchg10@yahoo.com.mx

### Este artículo debe citarse como

Herrera-García JC, Sánchez-Pérez R. Derrame pleural: ruta diagnóstica inicial. Med Int Méx 2015;31:181-190.



## ANTECEDENTES

La pleura es una membrana serosa que cubre el parénquima pulmonar, el mediastino, el diafragma y la caja torácica. Está dividida en pleura visceral y parietal que se unen en el ligamento pulmonar. Normalmente existe líquido entre la pleura visceral y parietal, que tiene la función de lubricante que permite el desplazamiento pasivo de ambas membranas durante los movimientos respiratorios. El espacio que se encuentra entre ellas se denomina espacio pleural.

En el espacio pleural existe aproximadamente 0.1 a 0.2 mL/kg de líquido pleural, que tiene las siguientes características: tiene < 500 células nucleadas/ $\mu$ L con un diferencial (61 a 77% macrófagos, 9 a 30% células mesoteliales, 7 a 11% linfocitos, 2% neutrófilos y 0 a 1% basófilos), con pH de 7.60 a 7.64 y bicarbonato (de 20 a 25% del plasmático) con gradiente de 8 meq/L ( $\text{HCO}_3$  pleural- $\text{HCO}_3$  plasmático), sodio (3 a 5%), K y glucosa igual a la reportada en la sérica.  $\text{PCO}_2$  pleural igual al sérico (Cuadro 1). La irrigación de la pleura está determinada por la membrana serosa dependiente como sigue: la pleura parietal recibe irrigación de los capilares sistémicos (arterias intercostales, arteria pericardiofrénica y subfrénica), así como su sistema venoso hacia la circulación intercostal y la vena cava, que están situadas cerca de la superficie mesotelial.

**Cuadro 1.** Composición del líquido pleural normal

Volumen	0.13 $\pm$ 0.06 mL/kg
Células totales	1,000 a 5,000
Células mesoteliales	0 a 2%
Macrófagos	64 a 80%
Linfocitos	18 a 36%
Índice CD4/CD8	0.6:1
Proteínas	1 a 2 g/dL
Albumina	50 a 70%
Glucosa	Similar al plasma
DHL	Menos del 50% al plasma
pH	Similar al plasma

La pleura visceral recibe su irrigación de la circulación pulmonar por medio de las arterias bronquiales, su sistema venoso es determinado por la venas pulmonares, que están situadas lejos de la superficie mesotelial. Respecto del sistema linfático, la pleura visceral tiene abundantes vasos linfáticos, forma un plexo que corre por la superficie pulmonar hasta el hilio donde penetran a los vasos bronquiales hasta los septos interlobulares (el líquido formado de la pleura visceral nunca desemboca al espacio pleural). En cambio, los vasos linfáticos de la pleura parietal tienen comunicación con el espacio pleural por medio de estomas con diámetros que van de 2 a 6  $\mu$ m. Por último, la formación del líquido pleural es función de la pleura parietal (0.01 mL/kg o 15 mL/día con capacidad de 0.20 mL/kg o 300 mL/día). Los vasos linfáticos de la pleura parietal tienen múltiples ramas, algunas tienen ramas submesoteliales con linfáticos dilatados llamadas lagunas; estos estomas asociados con las lagunas son la vía principal de eliminación de partículas del espacio pleural. Por último, el líquido pleural que ingresa al espacio pleural proviene de: capilares pleurales, espacio intersticial, vasos y linfáticos intratorácicos y la cavidad peritoneal con diferentes mecanismos de formación. El movimiento del líquido pleural está determinado por las fuerzas de *starling* de intercambio transcápilar (presión hidrostática [PH]/oncótica [PO]), determinado por un gradiente que normalmente está presente. La presión hidrostática parietal normal es de 30  $\text{cmH}_2\text{O}$  (junto a la presión pleural=30-(-5)=35  $\text{cmH}_2\text{O}$ ), favoreciendo el movimiento de líquido de los capilares parietales al espacio pleural. En oposición a la presión hidrostática se encuentra la presión oncótica (normal 34  $\text{cmH}_2\text{O}$ ), las variaciones están determinadas por escasa cantidad de proteínas (5  $\text{cmH}_2\text{O}$ ); por tanto, 34-5=29 es el nuevo gradiente (PH[35]-PO[29]=6  $\text{cmH}_2\text{O}$ ), favoreciendo el movimiento de líquido capilar de la pleura parietal hacia el espacio pleural (Figura 1). El ultrafiltrado de los capilares de la

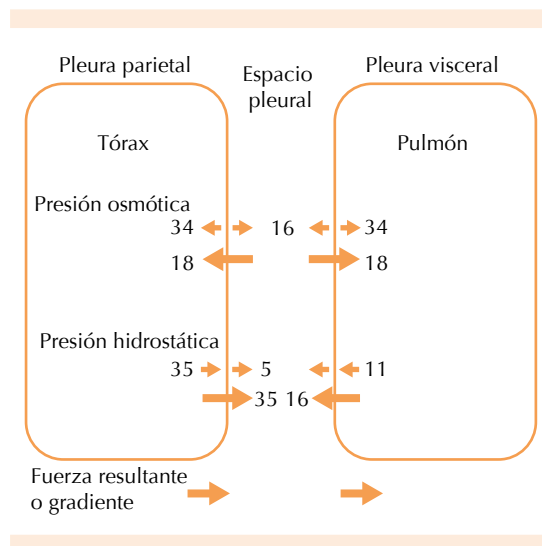


Figura 1.

pleura parietal incrementa la presión intersticial y promueve el movimiento de líquido en el espacio pleural entre las uniones de las células mesoteliales. El líquido pleural es reabsorbido desde el espacio pleural con movimientos de los estomas de la pleura parietal. El líquido pleural se mueve desde las lagunas linfáticas hacia los conductos linfáticos, hasta desembocar en los vasos linfáticos mediastinales.

El líquido pleural en el espacio pleural desarrollado por la alteración en la reabsorción del líquido se denomina derrame pleural, que es clínicamente relevante cuando excede su formación o su absorción; para ello existen diferentes mecanismos de formación, como se muestra en el Cuadro 2.

El derrame pleural es un problema médico con más de 50 posibles causas, que incluyen: enfermedad local a la pleura o daño sistémico pulmonar, disfunción orgánica y medicamentos (Cuadro 3). La fisiopatología de la acumulación de líquido varía de acuerdo con múltiples causas, así como sus diagnósticos diferenciales, por lo que se necesita un abordaje sistemático. La manera de establecer

el diagnóstico debe enfocarse en procedimientos menos invasivos que faciliten su tratamiento, teniendo en mente la posibilidad de otros métodos o maniobras y la necesidad de una nueva reintervención posible. Existen múltiples guías de abordaje del derrame pleural, en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de la Ciudad de México (INER) se dicta una ruta diagnóstica según guías internacionales, como BTS y SEPAR.

### Métodos de abordaje

*Historia clínica.* Los pacientes con derrame pleural deben estudiarse de manera sistemática; en primer lugar se debe hacer una historia clínica con especial insistencia en los antecedentes de exposición a asbesto, medicamentos y la existencia de otras enfermedades previas o actuales, como cardiopatías, tuberculosis, neoplasias o enfermedades de la colágena. La exploración física debe ser completa con base primordialmente en el síndrome pleuropulmonar definido (disminución de los ruidos respiratorios, abolición de ruidos respiratorios y matidez a la percusión). La integración de variables clínicas, antecedentes, exploración física, pruebas de laboratorio y de gabinete permite elaborar un diagnóstico pretoracocentesis y solicitar los estudios complementarios pertinentes.

*Estudios de imagen.* La radiografía de tórax es el estudio inicial que debe realizarse en casos de sospecha de derrame pleural porque permite visualizar derrame de 50 a 200 mL, puede ser de distribución libre o loculado, típico y atípico (subpulmonar, cisural o mediastínico) y de cantidad variable. En caso de duda diagnóstica se tienen las variantes como: decúbito lateral afectado o ultrasonido torácico (BTS 2010), en el que no exista causa y sea de mínima cantidad que no permita el adecuado abordaje del paciente con enfermedad pleural; actualmente la tomografía computada y la resonancia magnética no están indicadas para el diagnóstico de derrame pleural.

**Cuadro 2.** Mecanismos de fisiopatogenia en la formación del derrame pleural

Mecanismo	Efecto	Ejemplo
Incremento de la presión intracapilar	Incremento de líquido intersticial (incremento de 5 g)	Insuficiencia cardiaca congestiva Derrame paraneumónico Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda Trasplante pulmonar
Disminución de la presión pericapilar	Disminución o colapso pulmonar	Atelectasias
Disminución de la presión oncótica	Disminución de la absorción de líquido pleural	Hipoalbuminemia Edema pulmonar Hemotórax
Incremento de la permeabilidad capilar	Incremento del factor de crecimiento endotelial vascular	Neumonía
Disminución del drenaje linfático		Síndrome de la uñas amarillas
Comunicación pleuro-peritoneal	Interrupción del conducto torácico o sanguíneo	Hidrotórax
Rotura del conducto torácico		Quilotórax
Origen extravascular		Fístula duropleural
Elevación de la presión de la vena cava	Presión mayor a 15 mmHg	Obstrucción linfática
Disminución de la absorción	Obstrucción linfática (más de 0.08 mL/kg)	Neoplasia
Interrupción del sistema de acuaporinas	Eliminación de AQP-1 aumento de transporte de agua de una cavidad	Diálisis peritoneal

La primera técnica de abordaje que debe realizarse en los pacientes con derrame pleural clínico-radiológico confirmatorio es la toracocentesis, que está indicada cuando se cumplan las siguientes características: líquido pleural mayor de 10 mm en la radiografía de tórax en decúbito lateral o documentado en el ultrasonido torácico. En la actualidad la toracocentesis guiada por ultrasonido incrementa de manera significativa el aspirado pleural adecuado con mínimo riesgo de punción de algún órgano (evidencia B); este procedimiento se realiza actualmente en el Departamento de Urgencias del INER bajo supervisión del binomio radiólogo-neumólogo, lo que ha reducido los efectos adversos o la necesidad de procedimientos invasivos no necesarios para el paciente, aunado a la realización de tomografía computada como abordaje diagnóstico de la enfermedad de base (BTS-SEPAR 2010). Se usa particularmente en el

diagnóstico y cuantificación del líquido pleural y para distinguir el grado de engrosamiento pleural basado en el doppler; actualmente se usa como guía de abordaje de derrame pleural mínimo en pacientes críticamente enfermos con ventilación mecánica (el abordaje por ultrasonido tiene sus indicaciones precisas), que se realiza de manera sistemática en la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios del Instituto.

*Toracocentesis.* Se realiza según las guías internacionales establecidas y mencionadas, con la aspiración de líquido pleural con una aguja fina de 21 G y obtención de 50 mL (en el INER se ha establecido la toma de 60 mL de líquido pleural que se envía a estudio citoquímico [proteínas, DHL, ADA, pH, glucosa], citológico [patología] y cultivo [microbiología para tinción de Gram]). Las guías internacionales recomiendan los estudios citados en el Cuadro 4 del líquido pleural

**Cuadro 3.** Principales causas de derrame pleural

<b>Agentes físicos</b>	<b>Neoplasias</b>	<b>Fármacos</b>
Tratamiento con yodo Quemadura eléctrica Radioterapia Iatrogénica	Mesoteliomas Carcinomas Síndromes mieloproliferativos Mieloma	Nitrofurantoína Bromocriptina Procarbacin Dantrolene Mitomicina Metronidazol Amiodarona Fenitoína Beta-bloqueadores Propiltiouracilo Ergotamina Bleomicina Minoxidil
<b>Enfermedades inmunológicas</b>	<b>Descenso de la presión oncótica</b>	<b>Infradiafragmática y digestiva</b>
Artritis reumatoide Lupus eritematoso sistémico Lupus inducido por medicamentos Enfermedad mixta del tejido conjuntivo Espondilitis anquilosante Linfadenopatía angioinmunoblástica Vasculitis de Churg-Strauss Sarcoidosis Aspergilosis broncopulmonar alérgica Rechazo postrasplante pulmonar	Hepatopatía crónica Síndrome nefrótico Hipoalbuminemia de otras causas	Rotura esofágica Escleroterapia de várices esofágicas Hernia diafragmática incarcerada Cirugía abdominal Peritonitis Enfermedad inflamatoria intestinal Enfermedad esplénica secundaria a rotura, infarto, angioma Absceso hepático, subfrénico o esplénico Obstrucción de las vías biliares Pancreatitis y pseudoquiste pancreático Síndrome de Meigs Posparto Trasplante hepático
<b>Cardiovasculares</b>	<b>Infecciones</b>	<b>Otros</b>
Insuficiencia cardíaca Tromboembolia pulmonar Pericarditis constrictiva Obstrucción de la vena cava superior Procedimiento de Montan Trombosis de la vena esplénica Rotura de aneurisma disecante Embolia grasa Cirugía de derivación coronaria Posinfarto-pospericardiotomía	Bacterianas: neumonía o infección sistémica Tuberculosis Parasitosis Micosis Virales respiratorias, hepatitis y cardiotropos	Asbestosis benigna Uremia Síndrome de la uñas amarillas Linfangioliomiomatosis Histiocitosis X Secuestro pulmonar Mixedema Derrame pleural fetal Amiloidosis

extraído. Para el abordaje inicial del paciente con derrame pleural es necesario que se analice el líquido pleural en las siguientes condiciones fisicoquímicas: la apariencia y la proporción de sustancias y celularidad presentes, que darán una dirección sumamente sugerente del origen del derrame por medio de la nemotecnia ACCCPG.

*Apariencia.* Es la característica física del líquido, porque ciertas enfermedades están determinadas por la turbidez y olor del líquido (Cuadro 5).

*Celularidad.* La ruta diagnóstica debe basarse en el predominio de células en el líquido en las siguientes circunstancias: de predominio linfo-

**Cuadro 4.** Cuantificación de líquido pleural según la Guía Internacional de Toma de Líquido Pleural

Examen	Determinación cuantitativa de líquido
DHL y proteínas	2 a 5 mL en tubo especial para biometría hemática
Cultivo	5 mL para aerobios y anaerobios
Citoquímico	El máximo líquido que se pueda enviar, en el INER son 60 mL
pH	0.5 a 1 mL en líquido no purulento sospechoso de infección en una jeringa heparinizada y se determina en gasómetro convencional
Glucosa	1 a 2 mL en un tubo determinado para bioquímica
BAAR y cultivo	0.5 mL
Triglicéridos y colesterol	Se incluye en determinación de DHL y proteínas
Amilasa	Se incluye de rutina en la determinación de DHL y proteínas
Hematócrito	1 a 2 mL en tubo EDTA para biometría hemática y en gasómetro convencional

INER: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México, DF.

**Cuadro 5.** Características macroscópicas de líquido pleural

Líquido pleural	Probable diagnóstico
Olor pútrido	Empiema anaerobio
Restos alimentarios	Rotura esofágica
Restos biliares	Colotórax (fístula biliar)
Lechoso	Quilotórax-pseudoquilotórax
Anchoas	Rotura de absceso amibiano

cito, neutrófilo y eosinófilo. Si el líquido pleural muestra predominio linfocítico (mayor de 50%) el diagnóstico más probable es tuberculosis o neoplasia.

Cuando la proporción de linfocitos es mayor de 80% se debe pensar en tuberculosis, linfoma, pleuritis crónica reumatoide, sarcoidosis y debido a derivación coronaria.

Cuando es de predominio neutrófilo el derrame pleural se asocia con procesos agudos, como

derrame paraneumónico, embolismo pulmonar, tuberculosis aguda y asbestosis pleural benigna. Si es de predominio eosinófilico, con más de 10% de células, la causa más común es aire o sangre en el espacio pleural, aunque puede encontrarse en asbestosis pleural, síndrome de Churg-Strauss, linfoma, infarto pulmonar y enfermedad por parásitos.

Las neoplasias pueden mostrar 37 a 60% de celularidad asociada con eosinófilos.

*pH.* La acidosis del líquido pleural es reflejo del incremento de ácido láctico y dióxido de carbono que se produce localmente por la actividad metabólica incrementada, lo que provoca la caída del transporte de H entre las membranas pleurales, así como el consumo de glucosa; en la actualidad tiene un lugar importante en la determinación de derrames infectados o no purulentos; la presencia de aire o anestésico puede alterar los resultados. En los derrames paraneumónicos un pH menor de 7.2 es indicativo de drenaje con sonda endopleural, entre los que se encuentran derrames malignos, infecciosos complicados, enfermedades de la colágena, principalmente artritis reumatoide, tuberculosis pleural y rotura esofágica. El pH bajo en los pacientes con derrame pleural maligno es dato directo de supervivencia; cuando es menor de 7.28, la supervivencia a tres meses es de 38.9 a 61.6%.

*Glucosa.* En ausencia de enfermedad pleural, la glucosa cruza libremente entre la membrana pleural y es equivalente a la sérica. Una glucosa baja en el líquido puede reportarse en derrames paraneumónicos complicados, empiemas, pleuritis reumatoide, asociados con tuberculosis, neoplasia y rotura esofágica. La causa más frecuente es el empiema y la artritis reumatoide.

*Amilasa.* Las concentraciones de amilasa en líquido con un radio amilasa pleural-sérica mayor



de 1 sugiere pancreatitis aguda, pseudoquiste pancreático, rotura de esófago, embarazo ectópico roto y malignidad pleural secundaria a adenocarcinoma.

**Citología.** El reporte de la celularidad por medio del estudio citológico es primordialmente importante en el diagnóstico de neoplasias pulmonares; incluso 60% de los casos se diagnostica con este medio. Se reporta que la muestra mayor de 60 mL tiene mayor sensibilidad para el diagnóstico. En el INER se envían 60 mL de manera sistemática desde hace algunos años. Hasta el momento no se cuenta con un panel de marcadores tumorales que determinen la causa de la neoplasia; sin embargo, la mesotelina tiene sensibilidad de 48 a 84% y especificidad de 70 a 100% en el seguimiento de mesotelioma maligno.

**Cultivo.** Es determinante en el origen del germen en el derrame simple, complicado o empiema. De acuerdo con ello se determina el tratamiento antibiótico dirigido por medio de la tinción de Gram y cultivos para aerobios, anaerobios, BAAR y hongos. Hasta el momento se han determinado varias clasificaciones documentadas por Light/Sahn y recientemente de la AACP en categorías A a D.

Respecto de la fisicoquímica del líquido, en 2002 Light determinó proporciones de proteínas y DHL para diferenciar los principales tipos de derrame pleural a estudiar en los pacientes: exudado y trasudado. En la actualidad son criterios bastante contundentes con los que se hace la orientación causal con sólo un criterio positivo (Cuadro 6). Al tomar como prioridad a las proteínas sobre la DHL, la albúmina y el colesterol, se puede determinar el diagnóstico con otras sustancias. Posterior a la determinación del origen del líquido pleural, debemos dividir las causas posibles de acuerdo con lo encontrado en el líquido (Cuadro 7).

**Cuadro 6.** Sensibilidad y especificidad para exudado y trasudado determinado por Light

Examen	Sensibilidad para exudado	Especificidad para exudado
Criterios de Light (uno o más de los tres que siguen)	98	83
Proporción (P): proteínas de líquido pleural-proteínas séricas mayor de 0.5	86	84
P: DHL (deshidrogenasa láctica) líquido pleural-DHL sérica	90	82
P: DHL tres veces el límite superior de la DHL sérica	82	89
<b>Otros</b>		
Colesterol en líquido pleural mayor de 60 mg/dL	54	92
Colesterol en líquido pleural mayor de 43 mg/dL	75	80
P: colesterol en líquido pleural-colesterol sérico mayor de 0.3	89	81
Albúmina sérica-albúmina pleural menor de 1.2 g/dL	87	92

**Cuadro 7.** Principales causas de derrame pleural

Exudado	Trasudado
<b>Causas comunes</b>	
Malignidad	Insuficiencia cardiaca
Derrame paraneumónico	izquierda
Tuberculosis	Cirrosis hepática
<b>Causas menos comunes</b>	
Tromboembolia pulmonar	Hipoalbuminemia
Artritis reumatoide	Diálisis peritoneal
Asbestosis benigna	Hipotiroidismo
Pancreatitis	Síndrome nefrótico
Posinfarto	Estenosis mitral
Posderivación coronaria	
<b>Causas raras</b>	
Síndrome de uñas amarillas	Pericarditis constrictiva
Linfangioleiomiomatosis	Urinotórax
Drogas	Síndrome de Meigs
Infecciones por hongos	

**Casos especiales**

Existen causas de derrame pleural de origen raro, pero es importante mencionarlas, como las asociadas con:

*Artritis reumatoide:* tienen un exudado de predominio linfocítico, con glucosa baja y pH menor de 7.3, así como FR mayor de 1:320 y el pseudoquilotórax es la causa de enfermedad crónica.

*Lupus eritematoso sistémico:* se observa en 5 a 10%, Porcel determinó que la presencia de ANA tiene sensibilidad de 100% y especificidad de 94%.

*Asociado con embolismo pulmonar:* se observa en 23 a 48% con exudado.

*Quilotórax y pseudoquilotórax:* asociado primordialmente con traumatismo torácico por rotura del conducto torácico, incluye otras causas como linfoma, tuberculosis y malformaciones linfáticas; los criterios se describen en el Cuadro 8 y otras causas en el Cuadro 9.

*Hemotórax:* existencia de sangre en la cavidad pleural, se considera con hematócrito en líquido pleural mayor de 50% del sérico. Entre las causas están la traumática y la iatrogénica, posteriormente las posquirúrgicas tras la colocación de

**Cuadro 8.** Valores de lípidos en líquido pleural para diagnosticar quilotórax-pseudoquilotórax

Examen	Pseudoquilotórax	Quilotórax
Triglicéridos		> 110 mg/dL
Colesterol	> 200 mg/dL	Bajo
Cristales de colesterol	Presentes	Ausentes
Quilomicrones	Ausentes	Presentes

**Cuadro 9.** Otras causas de derrame pleural de causa menos común

Condición	Cuadro clínico	Características de líquido
Posderivación coronaria temprana	Dentro de los 30 días de procedimiento	Exudado, hematócrito mayor de 5%, eosinofílico
Posderivación coronaria tardía	30 días después del procedimiento	Exudado, amarillento, linfocítico
Urinotórax	Uropatía obstructiva, acumulación en el retroperitoneo	P: creatinina pleural > creatinina sérica, trasudado y pH bajo
Síndrome de ovario hiperestimulado	Reacción a HCG, de predominio derecho, ascitis, insuficiencia hepática, tromboembolia y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda	Exudado sin predominio de celularidad
Linfoma	Linfadenopatía mediastinal	Exudado, de predominio linfocítico, citología positiva en 40%, quilotórax en 15%

catéteres vasculares o punciones transpleurales diagnósticas o terapéuticas. Se divide en traumático y no traumático de manera general.

**CONCLUSIONES**

El abordaje diagnóstico rápido de los derrames pleurales se basa primordialmente en el estudio del líquido; hasta el momento se cuenta con varios algoritmos de diagnóstico, los más representativos son los redactados por Light y la BTS (Figura 2).

El seguimiento en el abordaje diagnóstico del derrame pleural está determinado tras el análisis

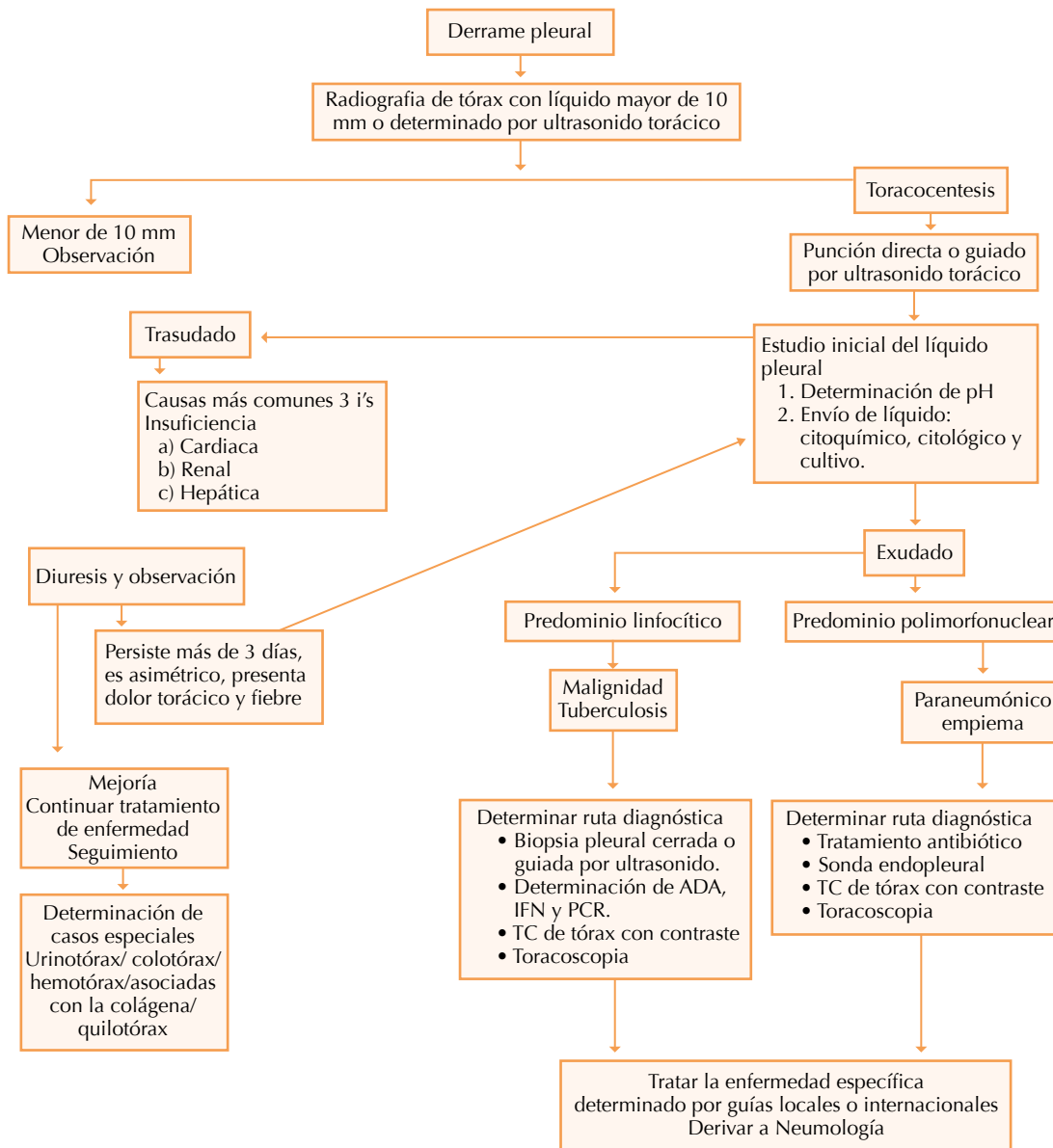


Figura 2. Algoritmo inicial del derrame pleural.

del líquido y, de acuerdo con el resultado, se dicta la ruta para llegar al diagnóstico e inicio

del tratamiento adecuado para cada caso individualizado (Cuadro 10).



**Cuadro 10.** Ruta diagnóstica en el exudado

Características del líquido	Celularidad	Probable diagnóstico	Estudio de imagen de extensión	Estudio invasivo más pertinente
<b>Exudado</b>	Linfocítico	Neoplasia Tuberculosis	1. Tomografía computada (TC) de tórax con contraste 2. Resonancia magnética 3. Tomografía por emisión de positrones 4. Tomografía computada por emisión de un solo fotón	1. Biopsia pleural a ciegas y guiada por tomografía computada 2. Broncoscopia 3. Toracoscopia
	Polimorfonuclear	Derrame paraneumónico empiema	1. Tomografía computada de tórax con contraste	1. Sonda endopleural 2. Toracoscopia 3. Lavado y decorticación

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Light R. Pleural effusion. N Engl J Med 2002;346:1971-1977.
2. Normativa SEPAR. Diagnóstico y Tratamiento del Derrame pleural. Arch Bronconeumol 2006;42:349-372.
3. Hooper, et al. British Thoracic Society Pleural disease: Thorax 2010;65:4-17.
4. Sahn SA, Heffner JE. Pleural fluid analysis. In: Light RW, Lee YCG. Textbook of pleural diseases. 2<sup>nd</sup> ed. London, 2008-2009.
5. Porcel JM. Analysis of pleural effusion. Respirology 2007;12:234-239.



# Hipertensión arterial primaria: tratamiento farmacológico basado en la evidencia

Carlos A Andrade-Castellanos

Médico internista adscrito al Servicio de Medicina Interna. Coordinador del Grupo Asociado Mexicano de la Red Cochrane Iberoamericana. Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca.

## RESUMEN

La hipertensión arterial primaria es una de las principales causas de enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal y muerte en Latinoamérica. La reducción de la presión arterial en pacientes hipertensos se asocia con reducción de 50-60% en el riesgo de padecer un evento vascular cerebral y reducción de 40-50% en el riesgo de muerte por un infarto agudo de miocardio. El objetivo de este artículo de actualización es describir las intervenciones farmacológicas en el tratamiento de la hipertensión arterial a la luz de la evidencia científica existente.

**Palabras clave:** hipertensión, tratamiento, administración oral, medicina basada en evidencia.

## Primary hypertension: evidence-based pharmacotherapy

Recibido: 27 de octubre 2014

Aceptado: 14 de enero 2015

## ABSTRACT

Hypertension is the leading cause of cardiovascular disease, affecting approximately 1 billion individuals worldwide. The positive relationship between blood pressure and the risk of cardiovascular disease is strong, independent, and consistent. By reducing blood pressure, many benefits can be seen in hypertensive patients; 50% to 60% lower risk of stroke death and an approximately 40% to 50% lower risk of death due to coronary artery disease. We review the evidence behind the pharmacological strategies available in the treatment of this disease.

**Key words:** hypertension, treatment, oral administration, evidence-based medicine.

**Correspondencia:** Dr. Carlos A Andrade Castellanos

Servicio de Medicina Interna  
Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca  
Salvador Quevedo y Zubieta 750  
44340 Guadalajara, Jalisco, México  
caandrade@hcg.gob.mx

## Este artículo debe citarse como

Andrade-Castellanos CA. Hipertensión arterial primaria: tratamiento farmacológico basado en la evidencia. Med Int Méx 2015;31:191-195.

## ANTECEDENTES

La hipertensión arterial es un síndrome que se distingue por el aumento crónico y sostenido de la presión arterial. Más de 90 a 95% de los pacientes hipertensos tienen hipertensión arterial primaria o esencial, que es una enfermedad heterogénea y poligénica.

La hipertensión arterial, definida como una presión arterial sistólica >140 mmHg, presión arterial diastólica >90 mmHg, o ambas, es una de las principales causas de enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal y muerte en México.<sup>1</sup> La relación entre la presión arterial y el riesgo cardiovascular es fuerte, consistente e independiente de otros factores. La reducción de la presión arterial en pacientes hipertensos se asocia con reducción de 50-60% en el riesgo de padecer un evento vascular cerebral y con reducción de 40-50% en el riesgo de muerte por un infarto agudo de miocardio.<sup>2</sup>

La meta principal del tratamiento de la hipertensión arterial es eliminar la morbilidad y mortalidad atribuibles a esta enfermedad. El tratamiento incluye las modificaciones en el estilo de vida, como son: restricción de sodio en la dieta (5-6 g por día), control del peso, realizar ejercicio aeróbico, moderación de la ingestión etílica y la incorporación de dietas apropiadas contra este padecimiento, como la dieta DASH (dieta rica en frutas y verduras y baja en grasa).<sup>3</sup>

El objetivo de este artículo de actualización es describir las intervenciones farmacológicas en el tratamiento de la hipertensión arterial a la luz de la evidencia científica existente.

### Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial basado en evidencia

El primer paso del tratamiento de la hipertensión arterial es establecer metas de presión arterial e

iniciar medicamentos antihipertensivos en relación con la edad y existencia de enfermedades concomitantes, como diabetes e insuficiencia renal crónica:<sup>4</sup>

- Meta de presión arterial en pacientes sin diabetes o insuficiencia renal crónica con edad  $\geq$  60 años: <150/90 mmHg.
- Meta de presión arterial en pacientes sin diabetes o insuficiencia renal crónica con edad <60 años: <140/90 mmHg.
- Meta de presión arterial en pacientes con diabetes o insuficiencia renal crónica: <140/90 mmHg.

### Medicamentos antihipertensivos en la población general (sin diabetes o insuficiencia renal crónica)

Algunos factores importantes a tomar en consideración al momento de elegir un antihipertensivo son: su eficacia como monoterapia, sus efectos adversos y su costo. Algunos expertos sugieren que lo más importante es la meta de presión arterial y no la elección de un antihipertensivo en especial.

Los diuréticos tiazídicos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) y los bloqueadores de los canales de calcio pueden prescribirse como antihipertensivos de primera línea en pacientes sin diabetes o insuficiencia renal crónica.

Los diuréticos tiazídicos (por ejemplo, clortalidona 12.5-50 mg/día o hidroclorotiazida 12.5-50 mg/día) son los medicamentos más prescritos como primera línea en pacientes hipertensos por sus beneficios probados a través de años de investigación clínica.<sup>5</sup> Los diuréticos tiazídicos reducen de manera significativa la mortalidad (riesgo relativo de 0.89 [IC 95%, 0.83 a 0.96,  $p < 0.01$ ];  $I^2 = 0\%$ , NNT 83), la incidencia de



evento vascular cerebral (riesgo relativo de 0.63 [IC 95%, 0.57 a 0.71,  $p<0.01$ ];  $I^2=28\%$ , NNT 51) y todos los eventos cardiovasculares adversos (riesgo relativo de 0.70 [IC 95%, 0.66 a 0.76,  $p<0.01$ ];  $I^2=9\%$ ) cuando se comparan con placebo.<sup>5</sup>

Los diuréticos tiazídicos tienen mayor efecto en la presión arterial sistólica en comparación con la diastólica. En general, estos fármacos reducen la presión arterial, en promedio, 9/4 mmHg en comparación con el placebo ( $p<0.01$ ).<sup>6</sup> Todos los diuréticos tiazídicos son similares en relación con su potencia antihipertensiva.<sup>6</sup>

Los diuréticos tiazídicos son los fármacos con mayor evidencia en relación con el efecto benéfico cardiovascular, seguidos muy de cerca por los IECAS. Además, son los antihipertensivos más baratos en el mercado.<sup>4</sup>

Los diuréticos tiazídicos pueden ocasionar dislipidemia e intolerancia a la glucosa. Otros efectos adversos conocidos de estos fármacos son: hiponatremia, hipocalemia y gota.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS, por ejemplo, enalapril 5-20 mg/12-24 horas o lisinopril 10-40 mg/día) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II, por ejemplo, losartan 50-100 mg/12-24 horas o valsartan 40-320 mg/día) pueden prescribirse también como antihipertensivos de primera línea en la población general (excepto en afroamericanos).<sup>4</sup>

Los IECAS reducen la mortalidad (riesgo relativo de 0.83 [IC 95%, 0.72 a 0.95,  $p<0.01$ ];  $I^2=0\%$ , NNT 44), la incidencia de evento vascular cerebral (riesgo relativo de 0.65 [IC 95%, 0.52 a 0.82,  $p<0.01$ ];  $I^2=0\%$ , NNT 48) y todos los eventos cardiovasculares adversos (riesgo relativo de 0.76 [IC 95%, 0.67 a 0.85,  $p<0.01$ ];  $I^2=0\%$ ) cuando se comparan con placebo.<sup>5</sup>

El beneficio en la mortalidad no se ha probado con los ARA-II (riesgo relativo de 0.99 [IC 95%, 0.94 a 1.04,  $p=0.68$ ]).<sup>7</sup>

Los IECAS y ARA II están contraindicados en pacientes con antecedentes de angioedema, estenosis arterial renal bilateral, insuficiencia renal oligúrica y embarazo. Se deben prescribir con precaución con potasio  $>5$  mg/dL, creatinina  $>2.5$  mg/dL y presión arterial sistólica  $<90$  mmHg.

Los diuréticos tiazídicos o los bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, amlodipino 2.5-10 mg/día) son de primera elección en pacientes ancianos y afroamericanos.<sup>4</sup> Comparados con placebo, los bloqueadores de los canales de calcio reducen la incidencia de evento vascular cerebral (riesgo relativo de 0.58 [IC 95%, 0.41 a 0.84,  $p<0.01$ ]) y todos los eventos cardiovasculares adversos (riesgo relativo de 0.71 [IC 95%, 0.57 a 0.87,  $p<0.01$ ]) sin mostrar reducción en la mortalidad (riesgo relativo de 0.86 [IC 95%, 0.68 a 1.09,  $p=0.21$ ]).<sup>5</sup>

La evidencia está a favor de la administración de bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos sobre los beta-bloqueadores en relación con mortalidad cardiovascular (riesgo relativo de 0.77 [IC 95%, 0.66 a 0.90,  $p<0.01$ ];  $I^2=0\%$ ).<sup>8</sup> Lo anterior es una de las razones por la que los beta-bloqueadores no se recomiendan como antihipertensivos de primera línea.

Una vez iniciados los antihipertensivos, éstos deben titularse en un periodo de cuatro a ocho semanas. Existe poca evidencia en relación con la tasa óptima de titulación.

#### **Antihipertensivos combinados a dosis fijas en la población general**

La administración de dos antihipertensivos combinados a dosis fijas se asocia con mejoría significativa en el apego al tratamiento ( $p=0.02$ ).<sup>9</sup>

Los antihipertensivos combinados a dosis fijas se asocian con disminución no significativa en el número de efectos adversos cuando se comparan con monoterapia (razón de momios de 0.80 [IC 95%, 0.58 a 1.11,  $p=0.19$ ];  $I^2=0\%$ ).<sup>9</sup>

Una de las ventajas de iniciar antihipertensivos combinados a dosis fijas es obtener una pronta respuesta en las cifras de presión arterial con el consecuente aumento en la probabilidad de llegar a la meta de presión arterial en pacientes con elevaciones tensionales significativas. Además, es más probable el apego al tratamiento con esta estrategia.<sup>3</sup>

Con base en la opinión de expertos, puede optarse por el inicio de antihipertensivos combinados a dosis fijas en pacientes con presión arterial sistólica  $>160$  mmHg, presión arterial diastólica  $>100$  mmHg, o ambas, o si la presión arterial sistólica es  $>20$  mmHg por encima de la meta de presión arterial.<sup>4</sup>

Los antihipertensivos combinados a dosis fijas con un IECA + amlodipino (por ejemplo, benazepril/amlodipino 5/10 mg/día) ofrecen mayor protección cardiovascular que los antihipertensivos combinados a dosis fijas con beta-bloqueadores + tiazidas y los antihipertensivos combinados a dosis fijas con IECAS + tiazidas.<sup>10,11</sup>

La única combinación que debe evitarse es la de dos bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona (IECAS + ARA-II).<sup>3</sup>

#### Medicamentos antihipertensivos en pacientes con diabetes o insuficiencia renal crónica

Los IECAS y ARA-II son los medicamentos de primera línea en pacientes con diabetes o insuficiencia renal crónica.<sup>4</sup> El tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina es la única opción realmente efectiva

en evitar el aumento en la creatinina sérica en pacientes con diabetes mellitus (razón de momios de 0.58 [IC 95%, 0.32 a 0.90]).<sup>12</sup>

Un IECA + un bloqueador de los canales de calcio (por ejemplo, benazepril/amlodipino 5/10 mg/día) parece ser la mejor combinación para reducir la mortalidad en pacientes con diabetes mellitus.<sup>12</sup>

#### Medicamentos antihipertensivos en pacientes con enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, o ambas

Se debe prescribir un IECA o un ARA-II + un beta-bloqueador (por ejemplo, atenolol 25-100 mg/día) en pacientes con angina de pecho estable o con un síndrome isquémico coronario agudo reciente.<sup>3</sup> Asimismo, la combinación de un IECA + beta-bloqueador es de primera elección en pacientes hipertensos con insuficiencia cardíaca congestiva.

Pueden prescribirse antagonistas de la aldosterona como tratamiento adicional en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva en estadio C.<sup>3</sup>

Los beta-bloqueadores están contraindicados en pacientes con hiperreactividad bronquial (asma) y cuando hay bloqueos auriculoventriculares avanzados (segundo y tercer grado).

Los beta-bloqueadores no se recomiendan como monoterapia en hipertensión debido al efecto modesto observado en la incidencia de evento vascular cerebral y a que no reducen la mortalidad.<sup>13</sup>

#### Aspirina en la prevención de eventos cardiovasculares

La administración de aspirina a dosis bajas ( $\leq 100$  mg/día) como método de prevención primaria en pacientes con hipertensión arterial primaria



no se recomienda debido a su equilibrio riesgo-beneficio; el beneficio y el daño son equivalentes al observarse disminución en la incidencia del infarto agudo de miocardio a costa del aumento en el riesgo de sangrado mayor.<sup>3,14</sup>

El beneficio de la aspirina a dosis bajas en la prevención secundaria en pacientes con hipertensión arterial primaria es considerablemente mayor al daño (4.1% de reducción absoluta en los eventos vasculares cuando se compara con placebo o no tratamiento, NNT 25), por lo que su administración se recomienda ampliamente.<sup>14</sup>

## CONCLUSIONES

La medicina basada en evidencias se define como el uso consciente, explícito y prudente de la mejor evidencia disponible para la toma de decisiones acerca de la atención médica de los pacientes.<sup>15</sup> La atención sanitaria basada en la evidencia debe centrarse en el paciente y apoyarse en la investigación de eficacia comparativa y de efectividad.

El médico que atiende pacientes con hipertensión arterial debe conocer la eficacia probada de las intervenciones farmacológicas que prescribe a sus pacientes. Con este conocimiento de su lado, se espera que tome decisiones acertadas, dejando a un lado la incertidumbre que distingue a la práctica médica cotidiana que ha sido llamada una ciencia de probabilidades y un arte de manejar esa incertidumbre.

## REFERENCIAS

1. Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Rojas-Martínez R, Pedroza-Tobías A y col. Hipertensión arterial: prevalencia, diagnóstico oportuno, control y tendencias en adultos mexicanos. *Salud Pública Méx* 2013;55:144-150.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159-2219.
4. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-520.
5. Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD001841.
6. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD003824.
7. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J* 2012;33:2088-2097.
8. Chen N, Zhou M, Yang M, Guo J, et al. Calcium channel blockers *versus* other classes of drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8:CD003654.
9. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55:399-407.
10. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required *versus* atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
11. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-2428.
12. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, Liao WC, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:6008.
13. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD002003.
14. Lip GY, Felmeden DC, Dwivedi G. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;12:CD003186.
15. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH. *Clinical Epidemiology. A basic science for clinical medicine.* 2<sup>nd</sup> ed. Boston: Little, Brown and Company, 1991.



# Línea *cardiometabólica*

nuevo



nuevo



*Es eficaz, es accesible, es calidad Liomont.*





# Dilatación gástrica aguda como complicación tardía de funduplicatura Nissen

## RESUMEN

La dilatación gástrica aguda es una entidad nosológica con incidencia baja, potencialmente mortal debido al alto riesgo de perforación gástrica. Se reporta mortalidad, incluso, de 80 a 90%. Se ha descrito con más frecuencia en mujeres con trastornos alimenticios, como anorexia nerviosa, bulimia y polifagia psicógena; sin embargo, al hacer una búsqueda minuciosa en la bibliografía, se encuentran reportes de asociación con un número vasto de enfermedades, su fisiopatología, en ocasiones, es poco clara, pero es posible identificar los factores de riesgo y formular un algoritmo de abordaje terapéutico. Se describe un caso de la dilatación gástrica aguda en una paciente posoperada de funduplicatura que cursó con un cuadro de gastroenteritis y se realiza una revisión concisa de la bibliografía publicada a la fecha en este padecimiento. Comunicamos el caso de una paciente con antecedente de funduplicatura Nissen cuatro meses antes, que después de un episodio clínicamente diagnosticado como gastroenteritis infecciosa, sufrió dolor incapacitante, con posterior sangrado del tubo digestivo alto e inestabilidad hemodinámica; la paciente fue tratada con descompresión por laparotomía exploradora y colocación de sonda de gastrostomía, sin evidencia de necrosis gástrica ni perforación. La dilatación gástrica aguda es una entidad rara asociada con funduplicatura, que debe considerarse probable causa en los cuadros de dolor abdominal agudo, especialmente con los factores de riesgo descritos en este texto, en vista de que prevenirla y tratarla oportunamente disminuye su mortalidad debida, principalmente, a necrosis y perforación gástrica.

**Palabras clave:** funduplicatura, complicación, Nissen, dilatación gástrica aguda, tratamiento.

## Acute gastric dilatation as late complication of Nissen fundoplication

### ABSTRACT

Acute gastric dilatation is a low-incidence nosologic entity, and potentially fatal due to high risk of gastric perforation. Its mortality is reported from 80 to 90%. It has been described with higher frequency in women suffering from nutritional diseases such as anorexia nervosa, bulimia and psychogenic polyphagia, however, by means of a meticulous search, we can find a large number of case reports about diseases associated to acute gastric dilatation. This fact causes its physiopathology to be non-clear, but allows to identify risk factors and to create a therapeutic

Jorge Luis Ángeles-Velázquez<sup>1</sup>  
José Fernando Hernández-Amador<sup>2</sup>  
Enrique Juan Díaz-Greene<sup>3</sup>  
Federico L Rodríguez-Weber<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Residente de segundo año de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Residente de primer año de Cirugía General.

Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

<sup>3</sup> Especialista en Medicina Interna y Medicina Crítica. Profesor titular del curso de especialización en Medicina Interna.

<sup>4</sup> Médico Internista. Profesor adjunto del curso de especialización en Medicina Interna, Hospital Ángeles Pedregal.

Recibido: 16 de junio 2014

Aceptado: 20 de octubre 2014

**Correspondencia:** Dr. Jorge Luis Ángeles Velázquez  
Hospital Ángeles del Pedregal  
Camino a Santa Teresa 1055  
10700 México, DF  
jorge.angeles.v@gmail.com

**Este artículo debe citarse como**

Ángeles-Velázquez JL, Hernández-Amador JF, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL. Dilatación gástrica aguda como complicación tardía de funduplicatura Nissen. Med Int Méx 2015;31:196-202.



algorithm. Throughout this text we describe a case report of acute gastric dilatation in a female postoperated of Nissen fundoplication who simultaneously coursed with acute gastroenteritis; finally we aimed to make a concise review towards this disease based on the data reported so far in the literature. We present the case of a 54-year-old female who underwent Nissen fundoplication four months before. She coursed with acute gastroenteritis, and afterwards she began with incapacitant abdominal pain and upper gastrointestinal bleeding followed by hemodynamic instability. She was treated with gastric decompression by exploratory laparotomy and gastrostomy catheter colocation. Acute gastric dilatation is a rare disease associated to Nissen fundoplication, and it must be considered a probable cause in the approach algorithm of abdominal pain, specially in patients that have the risk factors described in this text, regarding that its prevention and oportune treatment lower its mortality due to necrosis and gastric perforation.

**Key words:** fundoplication, complication, Nissen, acute gastric dilatation, treatment.

## CASO CLÍNICO

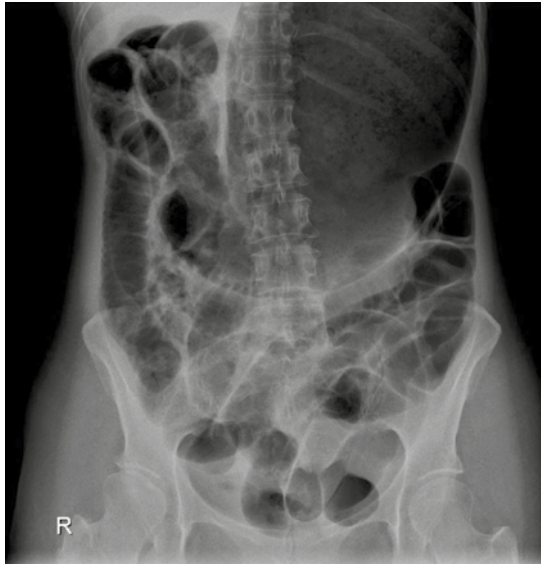
Paciente femenina de 54 años de edad, originaria de la Ciudad de México, con antecedente de funduplicatura con técnica de Nissen en octubre de 2013. Tenía enfermedad ácido-péptica de larga evolución en tratamiento con pantoprazol, 40 mg vía oral cada 24 horas, y sucralfato, 1 gramo vía oral cada 8 horas.

Inició su padecimiento en febrero de 2014; refirió una ingestión abundante de comida en una fiesta y posteriormente evacuaciones diarreicas, náusea, distensión abdominal y dolor abdominal súbito tipo cólico en el epigastrio irradiado al hipocondrio izquierdo de intensidad 10/10, motivo por el que acudió al servicio de urgencias. Se le encontró con presión arterial de 140/110 mmHg, frecuencia cardiaca 100, frecuencia respiratoria 22, afebril. A la exploración se encontró neurológicamente íntegra, sin daño cardiopulmonar, abdomen sumamente distendido, timpánico, con resistencia muscular involuntaria, peristalsis abolida, signo de Von Blumberg positivo. En los

estudios de laboratorio destacó leucocitosis de 13,300/mL con neutrofilia de 73% e hipocalcemia leve de 3.1 mEq/L. La radiografía de abdomen mostró dilatación masiva de la cámara gástrica, con niveles hidroaéreos (Figura 1).

En el abordaje de urgencias se colocó sonda nasogástrica sin obtención de gas ni residuos, por lo que se realizó endoscopia, que evidenció esófago tortuoso, estómago con dilatación masiva con abundante contenido alimentario, sangrado activo en capa y coágulos, se evacuó el contenido y se aspiró aire, dejando sonda nasogástrica a derivación (Figura 2) con gasto de aproximadamente 500 cc de líquido hemático en las siguientes 12 horas.

La paciente fue hospitalizada para su manejo y vigilancia con tratamiento contra enfermedad ácido péptica. A las 12 horas tuvo recidiva del cuadro doloroso abdominal de intensidad 10/10, se evidenciaron datos de irritación peritoneal, hipotensión hasta niveles indetectables, taquicardia, datos de insuficiencia respiratoria aguda



**Figura 1.** Radiografía de abdomen al ingreso que muestra dilatación gástrica masiva.



**Figura 2.** Endoscopia al ingreso que muestra sangrado en capa intragástrica.

y alteración del estado de alerta, evidencia de acidosis metabólica con hiperlactatemia tipo A, por lo que se trasladó a terapia intensiva y se inició manejo con restitución hídrica endovenosa agresiva, ventilación mecánica invasiva y vasopresores. Al persistir con inestabilidad hemodinámica, se decidió someterla a cirugía para realizar laparotomía exploradora, que evidenció cámara gástrica con distensión severa y hematoma en curvatura menor, sangrado en vasos subserosos e isquemia gástrica que desapareció al realizar gastrotomía para descomprimir, encontrando gran cantidad de alimento y coágulos, se realizó lavado y se colocó sonda Foley 28Fr para gastrostomía, con control endoscópico transquirúrgico (Figura 3).

Se continuó tratamiento médico en terapia intensiva, donde la paciente tuvo buena evolución después de tratamiento hídrico y transfusional, con estabilidad hemodinámica y sin apoyo ventilatorio mecánico, por lo que se decidió su alta para tratamiento ambulatorio.



**Figura 3.** Imagen de endoscopia transoperatoria con evidencia de sangrado inactivo y colocación de sonda para gastrostomía.



## DISCUSIÓN

### Epidemiología

La dilatación gástrica aguda se describe como complicación primaria de trastornos alimenticios, como anorexia nerviosa, bulimia y polifagia psicógena. Se reporta una relación mujer:hombre de aproximadamente 1.7:1. Es responsable de aproximadamente 50% de los casos de rotura gástrica, 63% localizada en la curvatura menor. Tiene una incidencia más alta en mayores de 45 años y en personas diabéticas. Con cierta frecuencia es una complicación de la funduplicatura y, en caso de complicarse en necrosis gástrica, su mortalidad puede ser, incluso, de 73%.

### Etiología y fisiopatología

Existen reportes de casos en los que se describen múltiples causas de la dilatación gástrica aguda diferentes a los trastornos alimenticios (Cuadro 1). Entre las más comunes están la diabetes mellitus, posoperatorio de cirugía abdominal mayor, trastornos primarios o secundarios de la motilidad gastrointestinal, desequilibrios hidroelectrolíticos, infecciones gastrointestinales por bacterias formadoras de gas y funduplicatura.

En términos fisiológicos, el estómago es muy resistente a la isquemia debido a su rica irrigación y con base en sus múltiples colaterales y sus anastomosis intramurales extensas; como muestra, está que la ligadura de sus cuatro arterias mayores y 80% de sus vasos pequeños no resulta en necrosis gástrica, como se ha mostrado en modelos animales. Cuando la presión intragástrica asciende más que la presión de retorno del plexo venoso, incrementa el estrés parietal y colapsa la circulación arterial, produciendo isquemia y finalmente necrosis. La presión intragástrica necesaria para causar isquemia en el estómago es mayor de 14 mmHg, lo que produce

**Cuadro 1.** Causas reportadas de la dilatación gástrica aguda

Anorexia nerviosa
Bulimia
Polifagia psicógena
Gastroparesia diabética
Neuropatía autonómica
Agnesia de células de Cajal
Politraumatismo
Desequilibrio hidroelectrolítico (hipocalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia)
Administración crónica de esteroides
Alcoholismo
Ingestión de sustancias cáusticas
Trombosis venosa portal
Infección por bacterias formadoras de gas: <i>E. coli</i> , <i>Streptococcus</i> spp, <i>Enterobacter</i> spp, <i>Salmonella</i> spp
Estenosis pilórica
Funduplicatura previa
Vólvulo gástrico
Cáncer gástrico
Malformaciones de la arteria mesentérica superior con compresión extrínseca del duodeno
Rotura de vesículas enfisematosas
Neumotórax con disección de aire a tejidos paraesofágicos

una dilatación aproximada de tres litros; sin embargo, en el cuadro agudo, la elevación de más de 120 mmHg puede producir rotura o perforación espontánea, lo que sería equivalente a más de 4 a 5 L de volumen intragástrico. La isquemia en la dilatación gástrica aguda es causada por dos mecanismos: el primero por la dilatación en sí misma por el mecanismo explicado y el segundo por arrancamiento de los vasos rectos que irrigan directamente la pared gástrica cuando ésta se distiende en gran magnitud y poco tiempo; en este último caso se forman hematomas y sangrado potencialmente fatal.

La fisiopatología de la dilatación gástrica aguda no está del todo clara, pero se sugiere la inhibición refleja de los nervios gástricos motores con aumento simultáneo de la actividad parasimpática; sin embargo, pueden observarse mecanismos diferentes en cada causa.

Existen reportes de casos en trastornos de la motilidad gastrointestinal en los que se ha demostrado

ausencia o mal funcionamiento de las células de Cajal, que son células excitables presentes en las sinopsis de la neurona motora superior y el músculo liso, y regulan la motilidad y el vaciamiento gástrico. Asimismo, hay evidencia de que la neuropatía diabética causa su degeneración en la gastroparesia diabética, con el consecuente retardo en el vaciamiento gástrico.

En el caso de los trastornos alimenticios, el estómago está sujeto a periodos de ayuno prolongados, provocando atrofia y, sobre todo, atonía de la pared gástrica, lo que dificulta o imposibilita el vaciamiento. De manera simultánea, existen episodios de hiperfagia que, aunados a la atonía, provocan la dilatación gástrica aguda. Evidencia de esto es que en estos pacientes la dilatación gástrica aguda se manifiesta minutos después de una ingestión compulsiva de alimentos.

Para el caso particular de los estados de cirugía abdominal mayor, se describe la dilatación gástrica aguda como consecuencia de la ausencia de peristalsis secundaria a la manipulación intestinal, mecanismo similar al fleo que producen los desequilibrios hidroelectrolíticos.

La funduplicatura Nissen, descrita desde 1956, se realiza en casos de enfermedad por reflujo gastroesofágico al mejorar la competencia del esfínter esofágico inferior mediante la compresión del cardias y del esófago distal con una porción del fondo gástrico, para que, de esta manera, cuando la presión intragástrica aumente, lo haga de igual manera la del esfínter, inhibiendo así el reflujo, pero produciendo como efecto secundario la incapacidad para el vómito, que podrá entonces iniciar un ciclo vicioso de aumento de la presión intragástrica, con aumento de la competencia del esfínter esofágico inferior.

El caso clínico descrito se asocia con funduplicatura previa, que es una complicación vista cada vez con más frecuencia, probablemente

por el incremento de enfermedad ácido-péptica y la mala calidad de la alimentación. La funduplicatura consiste en reconstruir el esfínter esofágico inferior y comprimirlo con el fondo gástrico parcialmente plegado, imposibilitando el reflujo del contenido gástrico al esófago. En la dilatación gástrica aguda puede asociarse alguno de los mecanismos fisiopatológicos descritos anteriormente exacerbado por la imposibilidad para vomitar y descomprimir el estómago.

#### Cuadro clínico y abordaje diagnóstico

La mayoría de los pacientes (90%) acude al hospital con los síntomas cardinales: vómito profuso, seguido de dolor abdominal, mismo que puede ser cólico en el epigastrio de intensidad leve a incapacitante, es leve en pacientes diabéticos, con neuropatía de base y en ancianos; mientras que el vómito será imposibilitado en pacientes sometidos a funduplicatura tipo Nissen (360°). Puede haber dificultad respiratoria por la disminución del movimiento diafragmático.

Los síntomas de la dilatación gástrica aguda suelen manifestarse minutos o pocas horas después de la ingestión copiosa de alimentos o de cirugía abdominal menor y, a pesar de la exploración física y la semiología, no es un diagnóstico diferencial que suela ser abordado de manera inicial; incluso, en el caso de sospecharse, es frecuente que no se tenga el conocimiento de su potencial daño orgánico o muerte, lo que le resta prioridad al tratamiento, por lo que su diagnóstico muy frecuentemente se hace por descarte.

El daño orgánico múltiple en un cuadro severo de dilatación gástrica aguda puede manifestarse secundario al choque hipovolémico causado por la hemorragia masiva en caso de arrancamiento de vasos sanguíneos o formación de hematomas, al cuadro abdominal agudo y la sepsis por perforación gástrica, a bradicardia por reflejo vagal severo, o con insuficiencia respiratoria aguda



secundaria a rotura diafragmática por efecto de compresión extrínseca extrema.

La radiografía de abdomen de pie y en decúbito supino es el método diagnóstico de primera línea que suele solicitarse rutinariamente en pacientes con dolor abdominal agudo. La dilatación severa de la cámara gástrica con nivel hidroaéreo hace el diagnóstico y el hallazgo de aire libre subdiafragmático sugiere la perforación del órgano; sin embargo, deben excluirse los demás diagnósticos diferenciales que reproducen un cuadro clínico similar, principalmente pancreatitis aguda, úlcera duodenal perforada, colecistitis aguda y síndrome coronario agudo.

El uso de la endoscopia para el diagnóstico puede tener la ventaja de ser terapéutica en muchos casos al ser descompresiva y evacuadora de residuos gástricos. Asimismo, confirma o descarta la perforación gástrica y la existencia de lesiones obstructivas, como estenosis pilórica o neoplasias. En algunos casos se observan costras de fibrina, sangrado activo y mucosa friable en zonas localizadas de la pared gástrica, sugerentes de necrosis; en tal caso se indica someter al paciente a tomografía y, en caso de inestabilidad hemodinámica, a cirugía de urgencia.

La tomografía simple de abdomen tiene mayor especificidad para el diagnóstico de la dilatación gástrica aguda, además de tener la ventaja de aportar más información que la radiografía. En la tomografía puede observarse, en casos graves, la disección de la pared gástrica, con aire intramural, diagnóstico en más de 90% de los casos de neumatosis gástrica por necrosis extensa o necrosis infectada, indicaciones absolutas de cirugía de urgencia.

### Tratamiento

La prevención primaria de la dilatación gástrica aguda debe ser la principal meta terapéutica en

pacientes con factores de riesgo de padecerla y tiene dos vertientes: el tratamiento farmacológico individualizado contra las causas subyacentes y el cambio de hábitos alimenticios, como la dieta en quintos y el consumo de alimentos poco irritantes cuya digestión es causa de producción de gas.

La elección del tratamiento en el cuadro agudo de la dilatación gástrica aguda se basa en la severidad del cuadro y la existencia de datos de inestabilidad hemodinámica. De manera simultánea al alivio del cuadro de dilatación aguda para prevenir la perforación o necrosis debe iniciarse tempranamente el tratamiento contra la causa de la dilatación gástrica aguda.

La administración de procinéticos en la dilatación gástrica aguda tiene especial importancia en los pacientes con gastroparesia diabética y la prescripción de protectores de la mucosa gástrica, como inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores H<sub>2</sub> en los pacientes con antecedente de enfermedad ácido-péptica.

La inestabilidad hemodinámica atribuida a la dilatación gástrica aguda, una vez que se han descartado otras causas como sepsis, es indicación absoluta de cirugía de urgencia.

El tratamiento inicial es la descompresión gástrica con sonda nasogástrica o mediante endoscopia y la evacuación de residuos gástricos.

El tratamiento quirúrgico se reserva para pacientes con inestabilidad hemodinámica o en los que se tenga la sospecha o evidencia de perforación gástrica o necrosis, y puede ser desde el cierre primario de la perforación hasta la colocación de sonda de gastrostomía o gastrectomía parcial o total.

El retraso en el diagnóstico y tratamiento se asocia con tasas altas de mortalidad.

## CONCLUSIONES

La dilatación gástrica aguda es una enfermedad de origen múltiple con tasa alta de mortalidad que debe tomarse en cuenta como diagnóstico diferencial en los cuadros de vómito y dolor abdominal agudo, considerando los factores de riesgo descritos, principalmente en los pacientes con funduplicatura tipo Nissen, para poder realizar una intervención temprana y evitar las complicaciones mortales, como la necrosis gástrica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aydin I, Pergel A, et al. Gastric necrosis due to acute massive gastric dilatation. *Case Reports in Medicine* 2013;847238.
2. Barker JA, Burnett H, Carlson GL. Gastric necrosis complicating acute gastric dilatation after Nissen fundoplication. *BMJ Case Rep* 2011;10:1136/bcr.02.2011.3811.
3. Cheng CS, Hack J. Gastric distension. *Aust Fam Physician* 2012;8:599-600.
4. Frances C. Gastrointestinal complications of fundoplication. *Current Gastroenterology Reports* 2005;7:219-226.
5. Gunter AB, Surov A. Massive gastric dilatation in a patient with type 2 diabetes. *Can Med Assoc J* 2013;15:740.
6. Kannayiram A, Frankel M. Sinet acute gastric dilatation due to *Salmonella* infection in a diabetic elderly. *Age Ageing* 2011;40:759-760.
7. Kim SJ, Hanjin C. Gastric pneumatosis and acute massive gastric dilatation without specific cause. *J Emerg Med* 2013;44:111-113.
8. Mishima T, Kohara N, et al. Gastric rupture with necrosis following acute gastric dilatation: report of a case. *Surg Today* 2012;42:997-1000.
9. Patuto N, Acklin Y, Oertli D. Gastric necrosis complicating lately a Nissen fundoplication report of a case. *Langenbecks Arch Surg* 2008;93:45-47.
10. Popescu R. Total gastrectomy performed in emergency conditions for gastric necrosis due to acute gastric dilatation. *Chirurgia* 2013;108:576-579.
11. Powell J, Payne J, Meyer C, Moncla P. Gastric necrosis associated with acute gastric dilatation and small bowel obstruction. *Gynecol Oncol* 2003;90:200-203.
12. Singhal T, Balakrishnan S, et al. Management of complications after laparoscopic Nissen's fundoplication: a surgeon's perspective. *Ann Surg Innovation Research* 2009;3:1.
13. Sorinel L, Rikkers A. Acute masiive gastric dilatation: Severe ischemis and gastric necrosis without perforation. *Romanian J Gastroenterol* 2005;14:279-283.
14. Trindade EN, von Diemen MR. Acute gastric dilatation and necrosis: a case report. *Acta Chir Belg* 2008;108:602-603.



## Evento vascular isquémico secundario a endocarditis infecciosa

### RESUMEN

La endocarditis infecciosa es la inflamación del endocardio con daño de las válvulas cardíacas de origen infeccioso, principalmente bacteriano; es una enfermedad grave con mortalidad entre 18 y 30%. Se comunica el caso clínico de un paciente que ingresó con datos de evento cerebral vascular de tipo isquémico y posteriormente se realizó el diagnóstico de embolia séptica secundaria a endocarditis infecciosa.

**Palabras clave:** endocarditis, evento cerebral vascular, embolia séptica.

Andrés Domínguez-Borgúa<sup>1</sup>  
José Andrés Jiménez-Sánchez<sup>2</sup>  
Víctor Francisco Izaguirre<sup>2</sup>  
Victoria Adriana Palacios-Campos<sup>2</sup>  
Anabel Bailón-Becerra<sup>3</sup>  
Silvia Castañeda-Espinosa<sup>4</sup>  
Carlos Eduardo Gallardo-Rivera<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Jefe del Servicio de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Residente de tercer año de Medicina Interna.

<sup>3</sup> Residente de segundo año de Medicina Interna.

<sup>4</sup> Residente de primer año de Medicina Interna.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Tlalnepantla, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios.

## Cerebrovascular ischemic event secondary to infective endocarditis

### ABSTRACT

Infective endocarditis is defined as inflammation of the endocardium with compromise of the heart valves caused by an infection, mainly of bacterial origin; it remains a serious disease with a mortality rate between 18-30%. This paper reports the case of a patient with income data of cerebrovascular ischemic event and then the diagnosis was of septic embolism secondary to infective endocarditis.

**Key words:** endocarditis, cerebrovascular ischemic event, septic embolism.

Recibido: 29 de junio 2014

Aceptado: 19 de noviembre 2014

**Correspondencia:** Dr. Andrés Domínguez Borgúa  
Servicio de Medicina Interna  
Hospital Regional de Tlalnepantla, ISSEMyM  
Av. Paseo del Ferrocarril 88 esq. Indeco  
54090 Tlalnepantla, Estado de México

### Este artículo debe citarse como

Domínguez-Borgúa A, Jiménez-Sánchez JA, Izaguirre VF, Palacios-Campos VA y col. Evento vascular isquémico secundario a endocarditis infecciosa. Med Int Méx 2015;31:203-209.



## ANTECEDENTES

La endocarditis infecciosa es el proceso infeccioso del endocardio que provoca vegetaciones, ya sea en la región mural del endocardio o en las válvulas. Su incidencia aproximada es de 10,000 a 15,000 nuevos casos al año en todo el mundo. Existen varios factores de riesgo que pueden relacionarse con la endocarditis infecciosa, como: fiebre reumática, malformaciones congénitas cardíacas, enfermedad valvular degenerativa, prolapso mitral, válvulas protésicas y, con menos frecuencia, el uso de marcapasos y otros aparatos intracardiacos. La endocarditis es frecuente en pacientes con hemodiálisis y adicción a drogas por vía parenteral. Entre las malformaciones cardíacas están la enfermedad de la válvula mitral y la malformación de la válvula aórtica, que representan 12 a 30% de los casos de endocarditis infecciosa. Las complicaciones neurológicas deben tomarse con gran importancia durante el desarrollo de una endocarditis infecciosa porque a menudo son la primera manifestación clínica o el motivo de consulta inicial. Entre las complicaciones neurológicas más comunes está el ictus isquémico. En este trabajo se comunica un caso y se revisa la bibliografía.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 22 años de edad, que tenía los siguientes antecedentes de importancia para su padecimiento actual: antecedente congénito de aorta bivalva evaluado por el servicio de Cardiología hacía cinco años sin recibir tratamiento quirúrgico o médico. Hipertensión arterial sistémica de cinco años de evolución secundaria, aparentemente, a cardiopatía congénita, en tratamiento con enalapril y losartan sin apego al tratamiento. Alérgico a la penicilina. Inhalación de solventes durante tres años, suspendida aproximadamente cuatro meses previos al padecimiento actual, mismo que inició alrededor de un mes previo a su ingreso con cuadro que se distinguía

por cefalea (sin especificar características de la misma) y astenia a lo que se agregó fiebre no cuantificada 15 días previos, motivo por el que acudió a la Unidad de Medicina Familiar del Hospital Regional Tlalnepantla, donde se inició tratamiento con trimetoprima con sulfametoxazol y butilioscina con alivio parcial de los síntomas.

El día de su ingreso el familiar reifirió que al salir de la casa el paciente se quejó de cefalea y dolor en el miembro pélvico izquierdo. En su sitio laboral tuvo crisis tónico-clónica generalizada presenciada por compañeros de trabajo, sin especificar la duración del evento convulsivo o el periodo posictal, motivo por lo que fue llevado al servicio de Urgencias. A su ingreso cursó con los siguientes signos vitales: presión arterial: 160/70 mmHg, frecuencia cardíaca 79x', frecuencia respiratoria 22x', temperatura 36.5°C y saturación de 98%. Tenía agitación psicomotriz sin referir puntuación en la escala de Glasgow en ese momento y hemiparesia corporal derecha, por lo que se solicitó tomografía axial computada de cráneo simple, que no evidenció lesiones aparentes. Se integró probable síndrome simpaticomimético, encefalopatía de origen a determinar, probable infección del sistema nervioso central. Se ingresó al servicio de Medicina Interna debido a que el paciente continuó con disminución en la puntuación en la escala de Glasgow, se decidió su intubación para protección de la vía aérea y la realización de punción lumbar por la alta sospecha de infección neurológica, que se encontró con leucocitos de 100 cel x mm<sup>3</sup>, glucosa de 56 mg/dL y DHL de 40 UI/L. Por la alta sospecha se decidió el inicio de tratamiento antibiótico con ceftriaxona, vancomicina y aciclovir; a su ingreso cursó con los siguientes datos de laboratorio: leucocitos 13.9, neutrófilos 87.9, hemoglobina 11.3, hematocrito 37, plaquetas 311,000, glucosa 103 mg/dL, BUN 12.2 mg/dL, urea 26.1 mg/dL, Cr 0.9 mg/dL, Na 134.4 meq/L, potasio 4.2 meq/L, magnesio 2.0 meq/L, bilirrubinas totales 0.4 mg/dL, AST 19 UI/L, ALT 17 UI/L, fosfatasa alcalina 74 UI/L, DHL 268 UI/L, perfil toxicológico negativo.

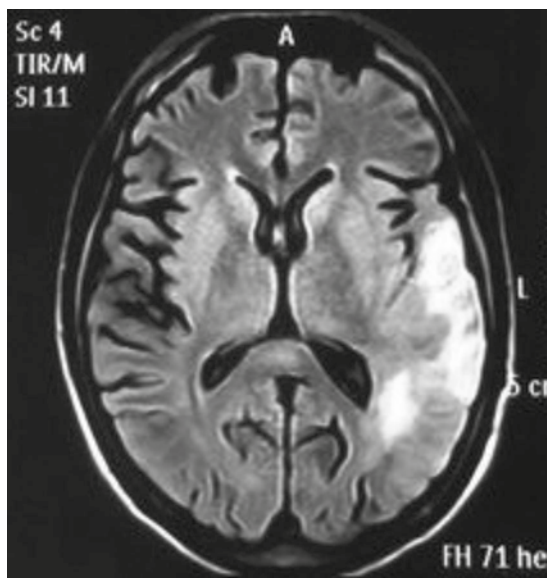
La resonancia magnética de cráneo evidenció un evento vascular isquémico en la región temporo-occipital izquierda que afectaba los ramos corticales, precentrales y central frontales (Figuras 1 y 2).

La angiorrresonancia magnética de cráneo evidenció pérdida del trayecto de la arteria cerebral media (Figura 3). El cultivo de líquido cefalorraquídeo fue negativo.

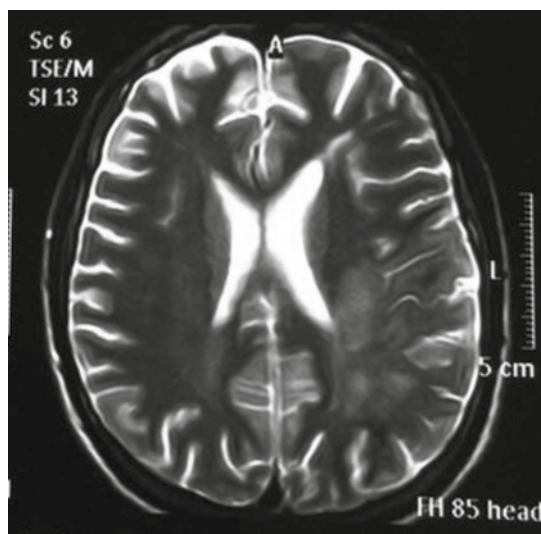
Se tomaron anticuerpos ANAS, anti-DNA y anticardiolipinas, que fueron negativos. Las proteínas C y S también estaban dentro de valores normales.

Se solicitaron dos hemocultivos seriados con diferencia de una semana, que evidenciaron *Staphylococcus aureus*.

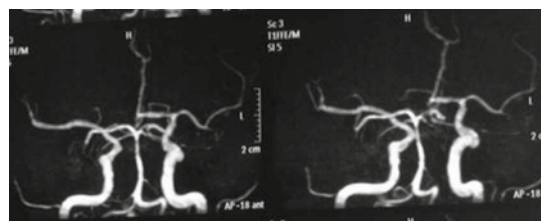
Debido a que el paciente tenía el antecedente de valvulopatía, se solicitó ecocardiograma transto-



**Figura 1.** Resonancia magnética en T1 que evidencia una imagen hiperintensa en la región temporo-occipital izquierda.



**Figura 2.** Resonancia magnética en T2 con la misma imagen hiperintensa en la región temporo-occipital izquierda.



**Figura 3.** Angiorresonancia magnética de cráneo que evidencia pérdida del trayecto de la arteria cerebral media.

rácico que reportó función sistólica conservada, aorta bivalva, coartación aórtica, insuficiencia aórtica y tricuspídea GIII, FEVI 52% y se encontró vegetación en aorta.

Por los hallazgos de la tomografía y el ecocardiograma se diagnosticó evento vascular isquémico secundario a endocarditis infecciosa.

## DISCUSIÓN

La endocarditis infecciosa es una inflamación del endocardio con daños a las válvulas cardíacas de origen bacteriano en la mayoría de los casos, cuya lesión patognomónica son las vegetaciones (masa infectada pegada a una estructura endocárdica o a material intracardiaco implantado).<sup>1</sup>

En países industrializados se estima una incidencia de 3 a 10 casos por cada 100,000 personas al año.<sup>2</sup> La incidencia y la mortalidad de la endocarditis infecciosa se han mantenido durante los últimos 30 años, la edad de manifestación es el único cambio en el perfil epidemiológico de esta enfermedad, que actualmente es, en promedio, de 70 a 80 años.

Afecta con más frecuencia al género masculino, con una relación  $\geq 2:1$  y tiene peor pronóstico en el género femenino.<sup>3</sup>

Es una enfermedad grave, con mortalidad intrahospitalaria de 18 a 30% e, incluso, de 46% cuando se adquiere como complicación de la atención sanitaria.<sup>4</sup>

Los factores de riesgo de endocarditis en pacientes con enfermedad cardíaca son: uso de válvulas protésicas o de dispositivos intracardiacos (marcapasos, desfibriladores), cardiopatías congénitas cianóticas sin corrección. Otros factores de riesgo de origen no cardíaco son: pacientes en hemodiálisis, diabetes, infección por virus de inmunodeficiencia humana, usuarios de drogas intravenosas, entre otros.<sup>5</sup>

### Microbiología

Es variable de acuerdo con la válvula afectada (nativa o protésica), la fuente de infección, la edad del paciente y su entorno. El 80% de los casos se debe a infecciones por *Streptococcus* o *Staphylococcus* (Cuadro 1).<sup>2</sup>

**Cuadro 1.** Microorganismos causantes de endocarditis infecciosa

Microorganismo	Porcentaje
<i>Staphylococcus aureus</i>	32.1
<i>Streptococcus</i> spp	23.2
<i>Enterococcus</i> spp	9.2
Estafilococos coagulasa negativos	5.4

### Diagnóstico

El diagnóstico generalmente se basa en la clínica y los hallazgos ecocardiográficos y microbiológicos; actualmente los criterios de Duke tienen sensibilidad y especificidad mayor de 80%;<sup>2</sup> sin embargo, el diagnóstico de endocarditis infecciosa es un reto por la variabilidad de su manifestación clínica.

### Criterios de Duke

#### Mayores

*Hemocultivo positivo:* a) Microorganismos típicos que coinciden con la endocarditis infecciosa, dos hemocultivos positivos para: *Streptococcus viridans*, *S. bovis*, grupo HACEK, *Staphylococcus aureus* o enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de un foco principal. b) Microorganismos que coinciden con endocarditis infecciosa con hemocultivos persistentemente positivos: al menos dos posibles cultivos positivos de muestras sanguíneas a intervalos > 12 horas tras la mejoría de más de cuatro hemocultivos independientes (con la primera y última muestra tomada a intervalos de al menos una hora). c) Hemocultivo positivo único para *Coxiella burnetii* o fase 1 IgG anticuerpo >1,800.

*Evidencia de afección endocardiaca:* ecocardiografía positiva para endocarditis infecciosa.



Menores

*Predisposición:* enfermedad cardíaca predisponente, administración de fármacos vía intravenosa.

*Fiebre:* temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$ .

*Fenómeno vascular:* émbolo arterial grave, infarto pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragias intracraneales, hemorragias conjuntivales, lesiones de Janeway.

*Fenómeno inmunitario:* glomerulonefritis, nódulo de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide.

*Evidencia microbiológica:* hemocultivo positivo que no cumple criterio mayor o evidencia serológica de infección activa con organismo que coincide con endocarditis infecciosa.

El diagnóstico definitivo se establece con dos criterios mayores o uno mayor y tres menores o cinco criterios menores.

El diagnóstico probable se establece con un criterio mayor y uno menor o tres criterios menores.

### Cardioembolismo

El riesgo embólico es de 20 a 50% en la endocarditis infecciosa. El cerebro y el bazo son los primeros órganos hacia donde migran los émbolos en la endocarditis infecciosa izquierda, mientras que el órgano más afectado en la endocarditis infecciosa derecha es el pulmón.

Los factores de riesgo de cardioembolismo son bien conocidos e incluyen los siguientes: 1) tamaño de la vegetación y grado de afectación de la válvula, 2) infección por *Staphylococcus aureus*, 2) daño de la válvula mitral.<sup>6</sup>

El riesgo de cardioembolismo disminuye después de la segunda semana de tratamiento antibióti-

co efectivo contra el patógeno que provoca la endocarditis.<sup>7</sup>

Las complicaciones extracardíacas más severas que ocurren con mayor frecuencia suelen ser las complicaciones neurológicas,<sup>2</sup> sobrevienen en 20 a 40%. Pueden manifestarse como: evento vascular cerebral, ataque isquémico transitorio, aneurismas micóticos, absceso cerebral, meningitis, hemorragia intracraneal y encefalopatía.<sup>8</sup>

De los eventos embólicos cerebrales, el evento vascular cerebral isquémico y el ataque isquémico transitorio representan 40 a 50% de las complicaciones neurológicas de la endocarditis infecciosa.<sup>6</sup>

El evento vascular cerebral isquémico es la manifestación neurológica más frecuente, asociado con vegetaciones inestables, infecciones por ciertos microorganismos, en particular *Staphylococcus aureus* que aumenta dos a tres veces el riesgo de tener un evento vascular cerebral. Se han asociado con menor frecuencia *Streptococcus bovis*, *Candida* spp y *E. coli*.

La localización de la infección influye en la aparición de eventos neurológicos; la afección valvular mitral y aórtica son las de mayor asociación. Otro factor que contribuye al riesgo de embolización son las concentraciones circulantes de anticuerpos antifosfolípidicos.<sup>9</sup>

En un estudio de cohorte realizado con 130 pacientes con endocarditis infecciosa a los que se realizó de rutina resonancia magnética de cráneo, se detectó que 82% de los pacientes tenían lesiones neurológicas y de éstos sólo 12% tuvo síntomas. De igual manera, se observó embolismo cerebral "silente" en pacientes con afección de válvula nativa mitral o aórtica.<sup>6</sup>

El mecanismo de isquemia cerebral es resultado de la fragmentación de vegetaciones cardíacas

que ocluyen las vasos sanguíneos; la arteria cerebral media es la más afectada.<sup>4</sup>

El tipo de complicación neurológica tiene un efecto significativo en el pronóstico y en la mortalidad.<sup>10,11</sup>

### Tratamiento

El tratamiento consiste en el inicio temprano de tratamiento antibiótico, lo que disminuye el riesgo de eventos embólicos y es la piedra angular del tratamiento de la endocarditis infecciosa. El riesgo de evento vascular cerebral en endocarditis infecciosa disminuye de manera importante después de la segunda semana de tratamiento antimicrobiano apropiado, reduciendo el riesgo de complicaciones neurológicas incluso 1-3%, según el microorganismo y la localización de la infección.<sup>12-16</sup>

Una vez establecido el ictus isquémico, la trombólisis permanece como un aspecto controvertido. Algunos autores reportaron buenos resultados después de la misma.<sup>16</sup> La lógica en la prescripción de tratamiento de trombólisis se relaciona con el hecho de que la la vegetación por sí misma contiene fibrina. Sin embargo, existe mayor riesgo en comparación con otros eventos vasculares de padecer complicaciones hemorrágicas. En la actualidad, según las guías vigentes de tratamiento de eventos vasculares cerebrales, la trombólisis y la terapia anticoagulante, así como la administración de agentes antiagregantes no se recomiendan porque implican un riesgo inaceptable de complicaciones hemorrágicas.<sup>17</sup>

El manejo *per se* se basa en medidas de soporte neurológico. Los pacientes con cualquier cuadro mencionado de complicaciones neurológicas deben tener control adecuado de la vía aérea para prevenir neumonía por aspiración, control glucémico y de la presión arterial.<sup>6</sup>

Se debe considerar intervención quirúrgica posterior a un evento isquémico en pacientes con insuficiencia cardiaca, infección no controlada o absceso.<sup>6-18</sup>

### Pronóstico

Sigue siendo adverso para la función neurológica debido a la ausencia de un tratamiento específico una vez que el evento isquémico está establecido, por lo que actualmente la única manera de evitar comorbilidades neurológicas en el contexto de la endocarditis infecciosa es la prevención de la misma o el tratamiento oportuno con un diagnóstico temprano.<sup>19</sup>

### REFERENCIAS

1. Habib G, Hoen B, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new versión 2009). *Eur Heart J* 2009;30:2369-2413.
2. Hoen B, Duval X. Infective endocarditis. *N Engl J Med* 2013;368:1425-1433.
3. Sexton DJ, Spelma D. Current best practices and guidelines assessment and management of complications in infective endocarditis. *Cardiol Clin* 2003;21:273-282.
4. Fernández-Hidalgo N, Almirante B. La endocarditis infecciosa en el siglo XXI: cambios epidemiológicos, terapéuticos y pronósticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30:394-406.
5. Sonnevile R, Mourvillier B, et al. Management of neurological complications of infective endocarditis in ICU patients. *Ann Intensive Care* 2011;1:10.
6. Novy E, Sonnevile R, et al. Neurological complications of infective endocarditis: New breakthroughs in diagnosis and management. *Med Mal Infect* 2013;43:443-450.
7. Dickerman SA, Abrutin E, et al. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: An analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J* 2007;154:1086-1094.
8. Male KR, Mathews A, et al. Case Report: An unusual presentation of an unusual disease: infective endocarditis: a case report and review of the literature. *Cases J* 2008;31:292.
9. Weissler A, Perl L, et al. Neurologic manifestations as presenting symptoms of endocarditis. *IMAJ* 2010;12:472-475.
10. Pessinaba S, Kane A, et al. Vascular complications of infective endocarditis. *Med Mal Infect* 2012;42:213-217.
11. Conchilla F, Sánchez-Espín G, et al. Influencia de una estrategia de alerta multidisciplinaria en la mortalidad



- por endocarditis infecciosa izquierda. *Rev Esp Cardiol* 2014;67:380-386.
12. Mylonakis E, Calderwood S. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med*. 2001;345:1318-1328.
  13. Falces C, Miró JM. Prevención de la endocarditis infecciosa: entre el avance en los conocimientos científicos y la falta de ensayos aleatorizados. *Rev Esp Cardiol* 2012;65:1072-1074.
  14. Giacalone G, Abballa M, et al. Prevention strategies for cardioembolic stroke: present and future perspectives. *Open Neurol J* 2010;56-61.
  15. Grau AJ, Weirmar C, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: The German Stroke Data Bank. *Stroke* 2001;32:2559-2566.
  16. Lin CC, Espinosa RE, Rabinstein AA. Successful intravenous thrombolysis in ischemic stroke caused by infective endocarditis. *Neurocrit Care* 2007;6:117-120.
  17. Ong E, Mechtouff L, Bernard E, Cho TH, et al. Thrombolysis for stroke caused by infective endocarditis: an illustrative case and review of the literature. *J Neurol* 2013;260:1339-1342.
  18. Netzer R, Altwegg SC, et al. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart* 2002;88:61-66.
  19. Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, Richet H, et al. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med* 2009;169:1290-1298.



## Síndrome de Conn

### RESUMEN

El aldosteronoma es un adenoma de la corteza suprarrenal secretor de aldosterona, que es la principal causa de hiperaldosteronismo primario; se diagnostica principalmente a la edad de 30 a 60 años, con predominio en mujeres en relación 1.5:1. Por lo general, se manifiesta de manera unilateral, pero en raras ocasiones puede ser bilateral (8%). La mayoría de los pacientes con hiperaldosteronismo primario tienen concentraciones de potasio sérico normales al diagnóstico, lo que no debe ser un criterio de exclusión para el diagnóstico. Debemos sospechar un aldosteronoma en pacientes con hipertensión, hipocalemia y alcalosis metabólica, así como en los pacientes con antecedente familiar de hiperaldosteronismo primario, incidentaloma e hipertensión, y en la evaluación de toda hipertensión secundaria. Comunicamos el caso de una paciente de 39 años de edad, estudiada por parálisis hipocalémica e hipertensión arterial. Se diagnosticó aldosteronoma o síndrome de Conn con base en las concentraciones incrementadas de aldosterona sérica y tomografía axial computada abdominal que evidenció un tumor suprarrenal derecho. La paciente fue tratada con adrenalectomía laparoscópica y el estudio de patología confirmó un adenoma suprarrenal. El aldosteronoma puede tener una manifestación clínica diversa, por lo que debe tomarse en cuenta como diagnóstico diferencial en el estudio de hipertensión secundaria. La adrenalectomía laparoscópica es el patrón de referencia de tratamiento en la actualidad.

**Palabras clave:** hipertensión, hipocalemia, aldosterona, síndrome de Conn.

## Conn's syndrome

### ABSTRACT

Aldosteronoma is a suprarrenal cortex tumor producer of aldosterona and it is the main cause of primary hyperaldosteronism, is diagnosed mainly among 30 and 60 years old, predominantly in women 1.5:1, usually unilateral but occasionally bilateral (8%). Most patients with hyperaldosteronism have normal serum potassium levels at diagnosis, which should not be an exclusion criterion for the diagnosis. We must suspect aldosteronoma in patients with hypertension, hypokalemia and metabolic alkalosis. Also we can search in patients with family history of primary hyperaldosteronism, incidentaloma, hypertension and previous study of secondary hypertension. This paper reports the case of a 39-year-old female patient, with hypertension and hypokalemia. The diagnosis has made with high aldosteron serum levels and abdominal computed axial tomography, which showed a right adrenal tumor without renal involvement. The laparoscopic adrenalectomy and pathology study confirmed aldosteronoma. Aldosteronoma has a diverse clinical presentation, this is why we need to establish it as a differential diagnosis in patients with secondary hypertension. Laparoscopic adrenalectomy is the gold standard treatment for the aldosteronoma.

**Key words:** hypertension, aldosteronism, Conn's syndrome.

Eileen Liberata Uresti-Flores<sup>1</sup>  
Luis Gerardo Saucedo-Treviño<sup>1</sup>  
Héctor Gámez-Barrera<sup>1</sup>  
Mario Melo-Gastón<sup>2</sup>  
Everardo Valdés-Cruz<sup>3</sup>  
Laura Elizabeth García-de León<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Médicos internos de pregrado, Universidad del Valle de México, campus Saltillo.

<sup>2</sup> Coordinador de Medicina Interna.

<sup>3</sup> Servicio de Patología.

<sup>4</sup> Servicio de Endocrinología.

Centro Hospitalario la Concepción, Saltillo, Coahuila.

Recibido: 25 de julio 2014

Aceptado: 9 de diciembre 2014

**Correspondencia:** Dra. Laura Elizabeth García de León  
lauraendocrinologia@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como**

Uresti-Flores EL, Saucedo-Treviño LG, Gámez-Barrera H, Melo-Gastón M y col. Síndrome de Conn. Med Int Méx 2015;31:210-216.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 39 años de edad con obesidad (índice de masa corporal: 31.4 kg/m<sup>2</sup>), hipertensión arterial e hipotiroidismo. Cursó con crisis hipocalémica con determinación de potasio sérico en 1.3 mEq/L, asociado con crisis hipertensiva. Recibió antihipertensivos y potasio parenteral. Se le realizó una resonancia magnética que evidenció un tumor suprarrenal derecho; se le ofreció a la paciente tratamiento quirúrgico, pero lo rechazó.

La paciente acudió a nuestro servicio donde se decidió terminar el protocolo de estudio y tratamiento, se determinaron las concentraciones séricas de aldosterona en 1,601 ng/dL (límites normales: 2-9 ng/dL), por lo que se le realizó un tomografía axial computada abdominal (Figura 1) que evidenció un tumor en la glándula suprarrenal derecha de aproximadamente 1 cm; en ese momento la paciente tenía hipertensión de difícil control. Se realizó adrenalectomía derecha por vía laparoscópica, logrando resección completa (Figura 2). El servicio de patología reportó una pieza con peso de 11 g, medidas de 4 x 2.6 x 1.6 cm, lisa, color amarillento pardusco, se apreció un tumor encapsulado, bien delimitado, de 1.5 cm de diámetro.

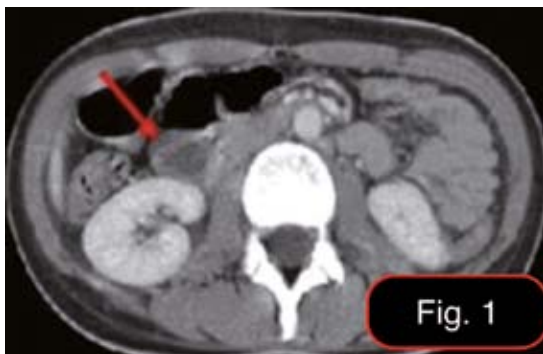


Figura 1.

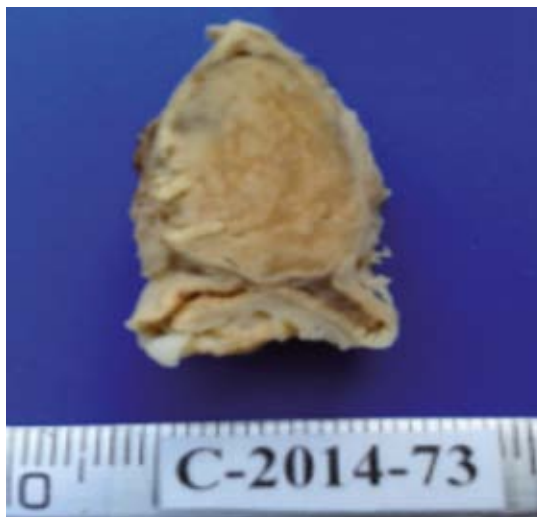


Figura 2.

*Reporte histológico:* estaba constituido exclusivamente por células de tipo fascicular, con amplios citoplasmas microvacuolados, patrón de crecimiento acinar, profusa vascularización y ausencia de fibrosis. Había importante fibrosis y hialinización de la zona central, así como marcada congestión vascular. Llamaba la atención la existencia de múltiples inclusiones eosinófilas intracitoplasmáticas (Figura 3) en las células glomerulosas de ese nódulo. Eran estructuras redondeadas, PAS+ que se teñían de azul oscuro con el luxol. Posteriormente se realizó estudio ultraestructural (Figuras 4 y 5) que mostró la estructura lamelar concéntrica rodeada de un halo claro de estas inclusiones.

A las dos semanas posquirúrgicas la paciente mostró una evolución marcadamente favorable con cifras de presión arterial de 110/66 mmHg, potasio sérico de 5 mEq/L y concentraciones de aldosterona de 60.9 ng/dL.

## DISCUSIÓN

El aldosteronoma es un tumor benigno de la glándula suprarrenal que se distingue por la



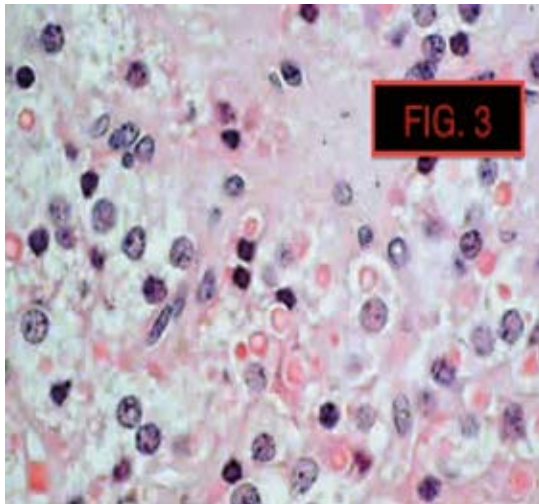


Figura 3.

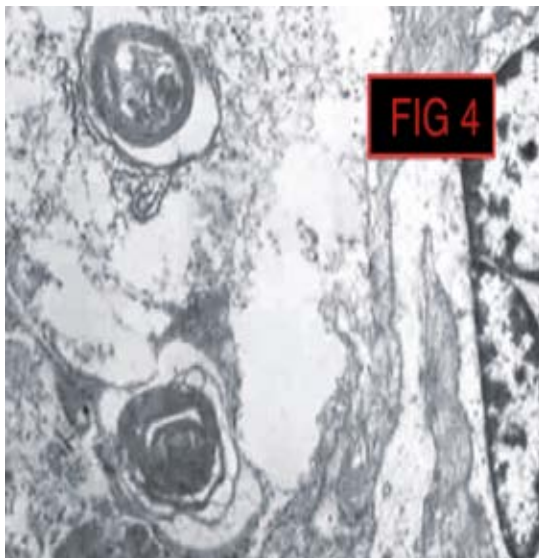


Figura 4.

producción excesiva de aldosterona. El hiperaldosteronismo primario lo describió en 1954 el Dr. Jerome Conn, al recibir a una paciente con debilidad muscular, espasmos musculares y parálisis, además de hipocalcemia, hipernatremia y

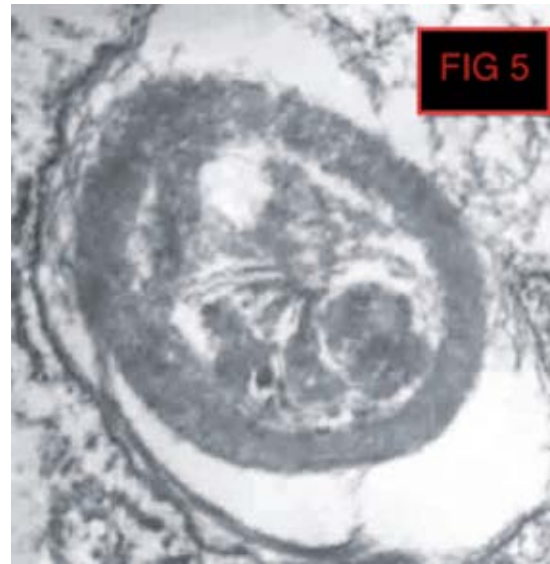


Figura 5.

alcalosis metabólica, a la exploración quirúrgica se encontró un tumor de 4 cm en la zona glomerular de la glándula suprarrenal.

El hiperaldosteronismo primario o síndrome de Conn es causa frecuente de hipertensión secundaria, en pacientes hipertensos la prevalencia de hiperaldosteronismo primario se consideraba de 1.5%; en el año 2003, gracias a la posibilidad de medir la relación entre la actividad plasmática de renina y la concentración plasmática de aldosterona, la prevalencia aumentó de 5 a 13%.

El hiperaldosteronismo se diagnostica con más frecuencia a la edad de 30 a 60 años, con predominio en el género femenino, con una relación 1.5:1; el hiperaldosteronismo suele ser unilateral, pero puede llegar a ser bilateral en 8%; suelen ser adenomas menores a 2 cm.

La secreción de aldosterona no responde a los efectos inhibitorios de la disminución de las concentraciones de potasio sérico, el aumento



de la volemia, ni a mayor ingestión de sodio. Este trastorno metabólico primario se asocia con supresión de la renina plasmática, es decir, hiperaldosteronismo hiporreninémico.

Las consecuencias del exceso de aldosterona son múltiples; en un inicio la hipertensión es secundaria a retención de sodio (sin edema), de manera crónica, el aumento de la resistencia periférica resulta en hipertensión severa resistente a tratamiento médico. Desde el punto de vista clínico, la hipertensión endocrina puede ser indistinguible de la hipertensión esencial. Los pacientes pueden cursar con hipocalcemia o concentraciones de potasio sérico en límites normales bajos, además de alcalosis metabólica. Asimismo, el paciente puede referir calambres, debilidad y cefalea.

Los criterios para el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario son:

1. Hipertensión asociada con hipocalcemia espontánea o asociada con tratamiento con diuréticos.
2. Hipertensión resistente a tratamiento (tratamiento triple y que incluya un diurético).
3. Incidentaloma adrenal.
4. Antecedente de hipertensión o enfermedad vascular cerebral en familiares inmediatos menores de 50 años.

El diagnóstico de hiperaldosteronismo se realiza mediante la medición de aldosterona sérica, de la actividad plasmática de renina y de la relación entre ésta y la concentración plasmática de aldosterona, en la que la proporción de aldosterona es mayor a 20 ng/dL y la concentración plasmática de aldosterona es mayor o igual a 15 ng/dL. La concentración plasmática de aldosterona (CPA) y la actividad plasmática de renina (APR) pareadas se toman por la mañana (8 y 10 am), la medición puede hacerse mientras el pa-

ciente está tomando casi todos los medicamentos antihipertensivos y sin estimulación con postura.

Los antagonistas del receptor de mineralocorticoide interfieren de manera absoluta con la interpretación de la relación CPA/APR y deben suspenderse al menos seis semanas antes de las pruebas, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores del receptor de angiotensina aumentan falsamente la actividad plasmática de renina; por tanto, un punto clínico útil es que cuando la actividad plasmática de renina es indetectablemente baja en un paciente que toma este tipo de medicamentos se sospeche aldosteronismo primario; asimismo, la hipopotasemia no debe ser el único criterio usado para determinar en quién efectuar pruebas para aldosteronismo primario; en la Figura 6 se describe el uso de la proporción

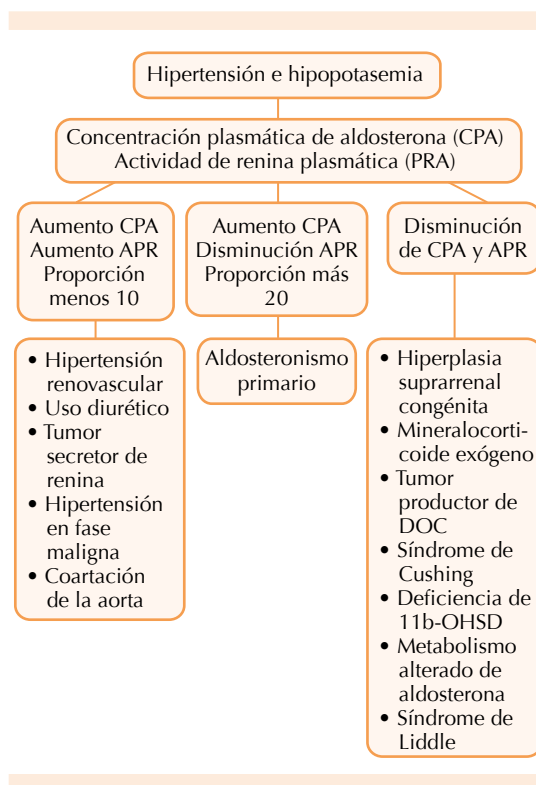


Figura 6.

CPA/APR para diferenciar entre las causas de hipertensión e hipopotasemia.

La elevación de la proporción CPA/APR es una prueba sensible pero no específica, por lo que las pruebas confirmatorias son necesarias en pacientes con una proporción CPA/APR positiva.

Las cuatro pruebas de supresión usan, cada una: carga de sodio oral, fludrocortisona oral, captopril oral e infusión salina para suprimir la secreción de aldosterona. A continuación se mencionan las dos pruebas más utilizadas: la prueba de carga de sodio oral y la infusión salina para suprimir la secreción de aldosterona; la primera se utiliza después de que se controlan la hipertensión y la hipopotasemia, se deben administrar 5,000 mg de sodio en tres días (equivalente a 12.8 g de cloruro de sodio o 218 mEq de sodio), al tercer día se recolecta orina de 24 horas para la medición de aldosterona, sodio y creatinina, la excreción de sodio debe exceder 200 mEq, la excreción urinaria de aldosterona de más de 12 µg/24 horas es congruente con secreción autónoma de aldosterona; esta prueba tiene sensibilidad y especificidad de 96 y 93%, respectivamente.

La prueba de administración de solución salina por vía intravenosa lenta se realiza después de ayuno durante toda la noche, se administran dos litros de solución de cloruro de sodio a 0.9% durante cuatro horas con el paciente acostado, se vigilan la presión arterial y la frecuencia cardíaca; cuando se completa la administración se extrae sangre para la medición de la concentración plasmática de aldosterona, que se espera sea mayor de 10 ng/dL en pacientes con aldosteronismo primario, a diferencia de sujetos sanos en los que la concentración plasmática de aldosterona disminuiría a menos de 5 ng/dL.

Por último, explicaremos en qué consiste el muestreo venoso suprarrenal, que se considera

la prueba patrón de referencia para distinguir entre enfermedad unilateral o bilateral en pacientes con aldosteronismo primario que desean tratamiento quirúrgico de su hipertensión; esta prueba es operador-dependiente y su éxito reside en: 1) la selección apropiada del paciente, 2) preparación cuidadosa del paciente, 3) experiencia técnica, 4) protocolo definido, 5) interpretación adecuada.

Las venas suprarrenales se cateterizan mediante acceso venoso femoral, se obtiene sangre de ambas venas suprarrenales y de la vena cava inferior por debajo de las venas renales y se analizan las concentraciones de aldosterona y cortisol; la proporción de cortisol entre la vena suprarrenal y la cava inferior es típicamente de 10:1.

En pacientes con aldosteronoma, la proporción media de aldosterona corregida para cortisol (CPA en el lado del aldosteronoma/cortisol: CPA en la suprarrenal normal/cortisol) es de 18:1, el punto de corte de la proporción de aldosterona corregida para cortisol es de más de 4:1 para indicar exceso de aldosterona unilateral y una proporción de menos de 3:1 sugiere secreción bilateral; esta prueba tiene sensibilidad de 95% y especificidad de 100%.

La tomografía axial computada es el método de imagen de mayor utilidad, aunque se deben realizar las pruebas mencionadas para la confirmación del diagnóstico porque las imágenes tomográficas pueden confundirse con áreas de hiperplasia o con un hiperaldosteronismo idiopático o, bien, tratarse de un macroadenoma no productor y cualquiera de estas variables diagnósticas lleva a un tratamiento diferente. Una imagen sumamente sugerente de aldosteronoma por tomografía es la existencia de un macroadenoma (> 1 cm) hipodenso, unilateral, solitario y morfología suprarrenal contralateral normal en una paciente joven (<40 años) con aldosteronismo primario (Figura 7), también se pueden



Figura 7.

realizar estudios de resonancia magnética nuclear y de medicina nuclear con gammagrama suprarrenal de yodo colesterol.

Hasta el año 2004 sólo se consideraba el tratamiento quirúrgico con adrenalectomía cuando el adenoma suprarrenal excedía 8 cm de diámetro, incluidos los aldosteronomas; desde ese año todos los adenomas suprarrenales se resecan de manera endoscópica retroperitoneal utilizando tres trocares, cirugía laparoscópica de una incisión y adrenalectomía retroperitoneoscópica simple. Por la mínima invasión de procedimiento y su capacidad para convertirse a otro tipo de cirugía endoscópica, el adrenalectomía retroperitoneoscópica simple debe ser la primera opción para la resección de aldosteronoma.

El tratamiento quirúrgico elimina la fuente del exceso de secreción de aldosterona, con lo que se alivian o incluso desaparecen los desequilibrios bioquímicos y se controla la presión arterial y los efectos a largo plazo de la exposición a estos cambios en la vasculatura, el corazón, el cerebro y el riñón se disminuyen o revierten con

la adrenalectomía, según lo muestran los grupos de Strauch, Roossi y Lin.

Además, con el tratamiento quirúrgico más de 90% de los pacientes tiene control de su presión arterial y 30 a 60% llega a la curación completa sin la necesidad de administrar medicamentos antihipertensivos.

### CONCLUSIONES

El hiperaldosteronismo primario ocupa el segundo lugar de las causas secundarias de hipertensión arterial, tras la hipertensión renovascular, y es 10 veces más frecuente que el feocromocitoma. Sin embargo, esto incluye diversos cuadros que tienen en común aldosterona inapropiadamente alta y supresión de la actividad de la renina plasmática.

El síndrome de Conn tiene predilección por el género femenino, es más frecuente entre la tercera y cuarta décadas de la vida, lo que corresponde al caso comunicado.

El patrón histológico del adenoma suprarrenal es de crecimiento alveolar, en nidos o cordonal con uno o varios de los cuatro tipos de células diferentes existentes: células fasciculares, células glomerulosas, células reticulares e híbridas. Las más frecuentes y responsables del color del tumor son las fasciculares, con un amplio y pálido citoplasma cargado de lípidos; las que recuerdan a la capa glomerulosa tienen citoplasma escaso vacuolado con aumento de la relación núcleo/citoplasma; las reticulares son de aspecto oncocítico y las híbridas comparten aspectos morfológicos y bioquímicos con las fasciculares y de las glomerulosas, como la capacidad para elaborar las hormonas sintetizadas en ambas capas.

El aldosteronoma es de manifestación diversa, por lo que debe tomarse en cuenta como

diagnóstico diferencial en pacientes con hipertensión secundaria resistente a tratamiento e hipocalcemia y, como se observó en este caso y según la revisión realizada, la adrenalectomía laparoscópica es el patrón de referencia para el tratamiento del aldosteronoma.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Takeuchi T, Inoue T, Kanemoto K, et al. Possible origin of aldosteronoma from adrenohepatic fusion resulting in intrahepatic tumor. *Open J Urol* 2013;3:223-226.
2. Mackenzie TJ, Lilligard JB. Aldosteronomas-state of the art. *Surg Clin N Am* 2009;89:1241-1253.
3. Beinzie V, Auskas JB. Surgical treatment options for aldosteronomas. *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne* 2012;7:260-267.
4. Kim SH, Ahn JH, Hong HC. Changes in the clinical manifestations of primary aldosteronism. *KJIM* 2014;29:217-225.
5. Gómez-Hernández K, Chih How Chen K. Hiperaldosteronismo primario: una nueva perspectiva. *AMC* 2007;49:389-396.
6. Funder JW, Carey RM. Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *JCEM* 2008;3265-3281.
7. Young WF Jr. The incidentally discovered adrenal mass. *NEJM* 2006;601-609.
8. Schmiemann G, Gebhardt K, Hummers-Pradier E. Prevalence of hyperaldosteronism in primary care patients with resistant hypertension. *JABFP* 2012;1:98-103.
9. Díaz JC, Contreras Zúñiga E. Síndrome de Conn: descripción de un caso clínico. *Hipertens Riesgo Vasc (Madrid)* 2007;24:181-184.
10. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:607-618.
11. Vilar L, Canadas V. Adrenal incidentalomas diagnostic evaluation and long-term follow-up. *Endocr Prac* 2008;13:269-278.
12. Herrera MF, Correa-Rotter R. Síndrome de Conn: una experiencia quirúrgica. *Rev Invest Clin* 2003;55:484-488.
13. Adroque H. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *NEJM* 2007;365:1966-1978.
14. Moser M. Resistant or difficult-to-control hypertension. *NEJM* 2006;365:533-560.
15. Amat-Villegas I, Beloqui R. Pt-to-C doble adenoma cortico-suprarrenal más presencia de cuerpos de espirolactona. *Rev Esp Patol* 2005;38:188-191.
16. Aranova A, Fahey T. Management of hypertension in primary aldosteronism. *World J Cardiol* 2014;6:227-233.
17. Amar et al. Aldosterone-producing adenoma and other surgically correctable forms of primary aldosteronism. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:9.
18. Indra T, Holaj R, Strauch B, Rosa J, et al. Long-term effects of adrenalectomy or spironolactone on blood pressure control and regression of left ventricle hypertrophy in patients with primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2014 Sep 30. pii; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25271250>
19. Rossi GP, Cesari M, Cuspidi C, Maiolino G, Cicala MV, Bisogni V, Mantero F, Pessina AC, et al. Response to effectiveness of adrenalectomy and aldosterone antagonists for long-term treatment of primary aldosteronism. *Hypertension* 2013;62(4):e14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24156100>
20. Lin YH, Wu XM, Lee HH, Lee JK, et al, TAIPAI Study Group. Adrenalectomy reverses myocardial fibrosis in patients with primary aldosteronism. *J Hypertens* 2012;30:1606-1613. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22688266>



# Parálisis hipocalémica como manifestación de enfermedad de Graves

## RESUMEN

La parálisis periódica tirotóxica es una complicación rara del hipertiroidismo que amerita tratamiento en sala de urgencias o en la unidad de cuidados intensivos. Se distingue por episodios recurrentes de parálisis muscular flácida, hipocalemia y elevación de las concentraciones de triyodotiroinina (T3) y tiroxina (T4). El suplemento de potasio y la administración de fármacos beta-bloqueadores son fundamentales en la prevención de complicaciones cardiopulmonares, así como el control adecuado del hipertiroidismo para prevenir recurrencias.

**Palabras clave:** parálisis periódica tirotóxica, hipocalemia, parálisis, hipertiroidismo.

Antonio Felipe Del Río-Prado<sup>1</sup>  
Julia Aurora González-López<sup>1</sup>  
Francisco Casillas-Villafaña<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Endocrinología y Metabolismo.

<sup>2</sup> Residente de Medicina Interna.

Hospital General de Zona 6, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León.

# Hypokalemic paralysis as manifestation of Graves' disease

## ABSTRACT

Thyrotoxic periodic paralysis is an unusual complication of hyperthyroidism that frequently presents in a dramatic fashion, needing treatment in an emergency department or admission to an intensive care unit. It is characterized by recurrent episodes of flaccid muscle paralysis, hypokalemia and elevated levels of triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4). Potassium supplementation and B-adrenergic blockers are essential in the prevention of cardiopulmonary complications, and the effective control of hyperthyroidism is indicated to prevent the recurrence of paralysis.

**Key words:** thyrotoxic periodic paralysis, hypokalemia, paralysis, hyperthyroidism.

Recibido: 24 de julio 2014

Aceptado: 10 de diciembre 2014

**Correspondencia:** Dr. Antonio Felipe Del Río Prado

Departamento de Endocrinología y Metabolismo  
Hospital General de Zona 6, IMSS  
Av. Benito Juárez y carretera a Laredo s/n  
66400, San Nicolás de los Garza, Nuevo León,  
México  
tdelrio@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como**

Del Río-Prado AF, González-López JA, Casillas-Villafaña F. Parálisis hipocalémica como manifestación de enfermedad de Graves. Med Int Méx 2015;31:217-222.

## ANTECEDENTES

La parálisis periódica tirotóxica es una complicación rara y mortal de la tirotoxicosis, que se distingue por el inicio agudo de parálisis muscular y grados variables de hipocalcemia debido a la entrada masiva de potasio al espacio intracelular. El tratamiento con beta-bloqueadores no selectivos, como propranolol, además de la administración de anti-tiroideos, es indispensable para prevenir la parálisis; sin embargo, es prioritario el tratamiento definitivo del hipertiroidismo. La evidencia indica que la parálisis periódica tirotóxica resulta de la combinación de la predisposición genética, la tirotoxicosis y factores ambientales.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 29 años de edad sin antecedentes de interés. Su padecimiento inició en junio de 2013 con palpitaciones, temblor distal, ansiedad, nerviosismo, insomnio, intolerancia al calor y pérdida de peso de aproximadamente 20 kg en los últimos 10 meses; acudió a médicos quienes recetaron tratamiento sintomático sin que obtuviera mejoría. En diciembre de 2013 inició con episodios de dolor, calambres y parestesias en la madrugada en las extremidades inferiores, predominantemente en los muslos, que se irradiaban hacia las piernas y los pies, con progresión hasta parálisis e incapacidad para la deambulación, por lo que fue internado en un hospital donde se le detectaron concentraciones de potasio séricas de 1.7 mEq/L. Durante esa hospitalización se repuso con potasio intravenoso con mejoría clínica y reversión de la hipocalcemia, por lo que fue egresado. Sin embargo, el paciente continuó con los mismos síntomas, que ameritaron múltiples hospitalizaciones por hipocalcemia grave.

En mayo de 2014 el paciente tuvo el mismo cuadro, por lo que acudió a nuestra institución; a la

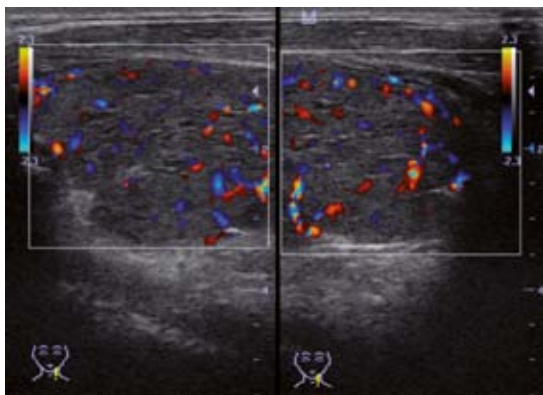
exploración física al ingreso destacó lo siguiente: presión arterial de 130/90 mmHg, frecuencia cardiaca de 110 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 16 por minuto, afebril, cuello con glándula tiroides aumentada tres veces su tamaño normal, de consistencia blanda, móvil, no dolorosa, sin nódulos, soplo, ni adenopatías. Precordio rítmico y taquicárdico sin fenómenos agregados, campos pulmonares sin integrar síndrome pleuropulmonar, abdomen blando con peristaltismo presente y sin visceromegalias, extremidades superiores con temblor distal fino, extremidades inferiores con marcada debilidad en la región proximal (++/++++), región distal (+++/++++) con disminución de reflejos rotuliano y aquileo bilateral, sensibilidad superficial y profunda conservada, neurológicamente sin alteraciones y sin datos de oftalmopatía.

Los exámenes de laboratorio mostraron hipocalcemia grave de 1.4 mEq/L, fósforo de 3.6 mg/dL y magnesio de 1.7 mg/dL, las funciones hepática y renal estaban conservadas, CPK total de 106 UI/L, gasometría con pH de 7.35 (7.35-7.45), PaCO<sub>2</sub> de 42 (35-45) y HCO<sub>3</sub> de 22.7 (20-24), acompañada de cambios electrocardiográficos con taquicardia sinusal, depresión del segmento ST y bloqueo AV de primer grado. Las pruebas de función tiroidea mostraron TSH suprimida en 0.03 mUI/mL (0.34-5.6), T4 total 23.84 mU/mL (6-12), T4 libre 4.39 mU/mL (0.7-1.48), T3 total 10.0 mU/mL (0.58-1.59) y el índice de tiroxina libre de 31.79 (5.06-9.42), la determinación de anticuerpos inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides resultó positiva, compatible con enfermedad de Graves. El ultrasonido tiroideo reportó crecimiento difuso de la glándula tiroides e hipervascularidad a la realización de doppler (Figuras 1 y 2).

Se inició tratamiento con reposición intravenosa de potasio, propranolol 120 mg/día y tapazol 40 mg/día. El paciente egresó por mejoría clínica, sus exámenes de control seis semanas después



**Figura 1.** Ultrasonido con aumento difuso de la glándula tiroides (itsmo tiroideo de 14 mm, LTD 67x29x30 mm y LTI 61x27x27 mm).



**Figura 2.** Corte longitudinal de LTI con aumento de flujo vascular al doppler.

reportaron: TSH 0.02 mUI/mL, T4 total 10.3 mU/mL y potasio 4.4 mEq/L. Por el momento no ha tenido nuevos episodios de parálisis ni efectos secundarios asociados con tapazol; está programado para la administración de yodo radioactivo para tratamiento definitivo del hipertiroidismo.

## DISCUSIÓN

La parálisis periódica tirotóxica es una canalopatía endocrina que se distingue por la pérdida

súbita y reversible de la fuerza muscular de las extremidades, asociada con tirotoxicosis e hipocalcemia.<sup>1</sup> El primer reporte de esta asociación fue en un hombre de 19 años de edad con síntomas de enfermedad de Graves y parálisis súbita con hiporreflexia, publicado en 1902 por Rosenfeld. En 1931, Dunlap y Kepler describieron a cuatro pacientes tratados en la clínica Mayo por ataques de parálisis flácida asociada con bocio y exoftalmos. Aunque el hipertirodismo es más frecuente en mujeres, la parálisis periódica tirotóxica tiene predilección por hombres con una relación 30:1 y principalmente de origen asiático (1.9%); sin embargo, en los últimos años se ha incrementado su prevalencia en países occidentales (0.1-0.2%), debido a la migración de poblaciones y a la creciente epidemia de obesidad que conduce a resistencia a la insulina.<sup>2</sup>

La manifestación clínica es generalmente en hombres jóvenes entre 20 y 40 años; sin embargo, se ha descrito en adolescentes. Los ataques se distinguen por episodios recurrentes y transitorios de debilidad muscular que pueden ser de intensidad leve hasta la parálisis flácida completa, con afección predominante de la región proximal respecto a la distal, precedida de síntomas prodrómicos, como calambres, dolor y rigidez muscular, la afectación suele ser asimétrica, los reflejos osteotendinosos están disminuidos o ausentes, aunque algunos pacientes pueden tener normorreflexia o hiperreflexia y la función sensitiva no está alterada.<sup>3</sup> Los pacientes suelen experimentar los ataques durante la madrugada y éstos son precipitados por la ingestión de dietas con alto contenido en carbohidratos, alcohol y ejercicio. En un estudio prospectivo efectuado en 135 pacientes con parálisis periódica tirotóxica se identificaron los principales factores desencadenantes de las crisis, como hiperinsulinemia, una dieta rica en carbohidratos, ejercicio extenuante, traumatismo, infección de las vías aéreas superiores, dieta con alto contenido de sal, estrés emocional, exposición al



frío, alcohol, menstruación y la administración de fármacos, como esteroides, epinefrina, acetazolamida y analgésicos no esteroides.<sup>4</sup>

El hipertiroidismo se observa en la parálisis periódica tirotóxica (concentraciones bajas de TSH con elevación de las concentraciones de T3 y T4 libres), a diferencia de los pacientes con parálisis periódica tirotóxica familiar, que tienen función tiroidea normal. La mayoría de los casos se asocia con enfermedad de Graves; sin embargo, están implicadas otras condiciones, como tiroiditis, bocio multinodular tóxico, adenoma tóxico, tumor hipofisario secretor de TSH, la ingestión de levotiroxina y el exceso de yodo.

La alteración electrolítica característica es la hipocalcemia, la concentración de potasio generalmente es menor de 3 mEq/L y se han reportado cifras, incluso, de 1.1 mEq/L; la excreción urinaria de potasio es normal o baja y el estado ácido-base es normal. El grado de hipocalcemia se asocia con la severidad de la parálisis, se han reportado eventos de arritmias ventriculares que aumentan la mortalidad de los pacientes con este padecimiento. Los cambios electrocardiográficos se encuentran en 83 a 100% de los pacientes, se asocian con la hipocalcemia como la existencia de ondas U, aplanamiento de la onda T, depresión del segmento ST y prolongación del segmento QT. La hipofosfatemia e hipomagnesemia son leves y en 75% de los pacientes ocurren elevaciones de CPK, particularmente cuando la parálisis es precipitada por ejercicio y rabdomiólisis en ataques severos. Los estudios de electromiografía durante los eventos de parálisis revelan cambios miopáticos con amplitud reducida de los potenciales de acción y los estudios de conducción nerviosa son normales sin evidencia de afección nerviosa periférica.<sup>5</sup>

La patogénesis de la parálisis periódica tirotóxica no es clara, pero parece estar relacionada con el incremento en la actividad de la bomba de

Na-K-ATPasa en el músculo. La hormona tiroidea (T3) tiene un efecto directo que resulta en el incremento de la actividad de la bomba Na-K-ATPasa e indirecto a través de la estimulación adrenérgica por liberación de catecolaminas. Las células del músculo esquelético tienen alto contenido de canales de potasio, con lo que se controla de manera eficiente el intercambio de potasio entre la célula y el espacio extracelular; esto lo transforma en el mayor reservorio de potasio en el cuerpo humano.<sup>6</sup>

Se ha observado que la hiperinsulinemia también precipita los ataques agudos en pacientes con parálisis periódica tirotóxica, la estimulación simpática favorece la liberación de insulina por las células beta del páncreas en respuesta a una dieta con alto contenido de carbohidratos, lo que exacerba la entrada de potasio al espacio intracelular por incremento en la actividad de la bomba de Na-K-ATPasa. Los andrógenos, la masa muscular y las catecolaminas séricas explican la diferencia de género. Se ha reportado que los andrógenos séricos incrementan la expresión y actividad de la bomba de Na-K-ATPasa, la testosterona favorece la hipertrofia de células musculares y las catecolaminas se liberan de manera importante en respuesta a una situación de estrés en hombres y son un fuerte activador de la bomba de Na-K-ATPasa.<sup>7</sup>

Para determinar la predisposición genética, diversos estudios reportaron diferentes genes candidatos, como (HLA) B46, DR9 y DQB1\*0303 en población asiática. Hace poco se encontró un nuevo gen (*KCNJ18*), que codifica para un canal de potasio llamado Kir 2.6, este gen tiene cuatro elementos de respuesta para la hormona tiroidea en su región promotora.<sup>8</sup> Durante la tirotoxicosis se produce una alteración en la expresión de Kir 2.6, lo que genera un cambio en el potencial de reposo de la membrana; esto resulta en la alteración en la excitación-contracción muscular e inactivación



en la apertura de canales de sodio, lo que inhibe la generación de un nuevo potencial de acción; además, hay disminución en el flujo de salida del potasio intracelular y la entrada masiva del potasio extracelular al interior de la célula por incremento de la bomba de Na-K-ATPasa, lo que condiciona hipocalemia (Figura 3). En el estado eutiroideo, estas anomalías disminuyen, pero puede persistir una excitabilidad latente anormal en la membrana de la célula muscular.<sup>9</sup>

Ryan y su grupo demostraron una prevalencia de 33% en mutaciones en el canal Kir 2.6 en población caucásica y brasileña, de las que seis mutaciones se han asociado con parálisis periódica tirotóxica y pérdida en la función del canal de potasio: Arg205His, Thr354Met, Lys366Arg, Arg399X, Gln407X e Ile144fsX7.<sup>10</sup> Otras mutaciones se han identificado y continúan en estudio, como el canal Kir 2.2, el gen del canal de calcio (*CACNA1S*) y en el canal de sodio (*SCN4A*), localizados también en músculo esquelético.<sup>11</sup>

El tratamiento incluye la corrección de la hipocalemia y el tratamiento definitivo del hipertiroidismo. La administración de tiamidas (tiamazol, 20-60 mg al día) es útil para el control del hipertiroidismo o la suspensión de levotiroxina cuando la tirototoxicosis es exógena.

La reposición de potasio permite al paciente recuperarse de la parálisis y para prevenir una arritmia cardiaca se recomienda preferentemente reposición oral o 25-50 mmol/L por vía intravenosa en infusión lenta (más de dos horas); a medida que la terapia de reemplazo se suma a la salida fisiológica intracelular de potasio ocurre un rebote y puede producir hipercalemia en 50% de los pacientes. La profilaxis suplementaria de potasio para prevenir futuros ataques es inefectiva. Se recomienda la administración de beta-bloqueadores no selectivos, como propranolol (80-160 mg/día), porque reduce el intercambio intracelular de potasio mediante el bloqueo de la estimulación adrenérgica, por lo que es el tratamiento de primera línea durante los ataques de parálisis, porque no induce hipercalemia de rebote, alivia la debilidad rápidamente y evita las recurrencias de los ataques.<sup>12</sup> El tratamiento definitivo del hipertiroidismo con la administración de yodo radioactivo es, generalmente, la primera opción, se debe considerar una dosis ablativa para minimizar el riesgo de recaída. En un estudio, 56% de los pacientes con diagnóstico de parálisis periódica tirotóxica tratados únicamente con tiamidas y beta-bloqueadores tuvieron un ataque en los primeros siete meses como consecuencia de una dosis muy baja o incumplimiento del tratamiento.

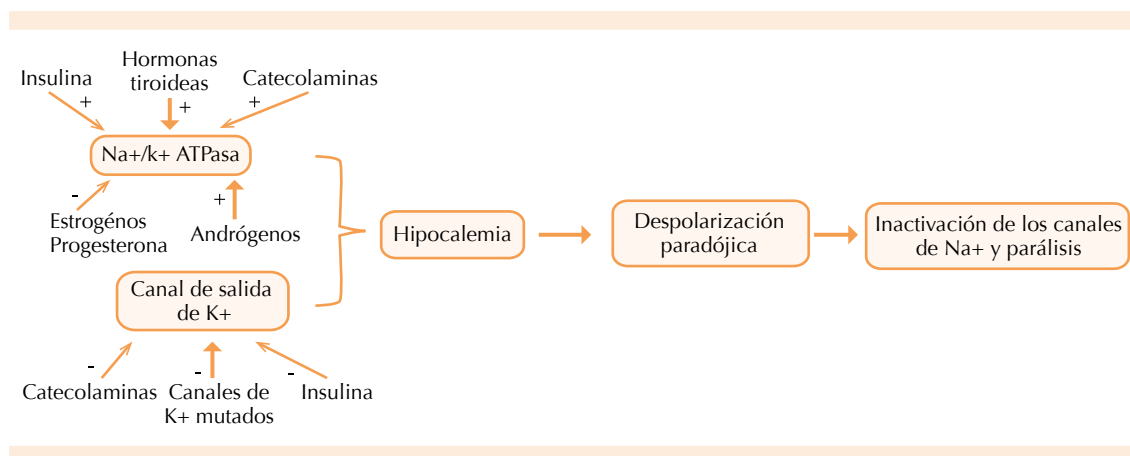


Figura 3. Hipótesis de la fisiopatología de la parálisis periódica tirotóxica.

Una vez que se ha establecido el eutiroidismo, los pacientes ya no sufren ataques y muestran buenos resultados clínicos.<sup>13</sup>

## CONCLUSIÓN

La parálisis periódica tirotóxica es una entidad rara que requiere el diagnóstico temprano para administrar el tratamiento definitivo del hipertiroidismo, con el fin de disminuir la morbilidad y mortalidad, principalmente debida a arritmias fatales; sin embargo, este trastorno se cura cuando se logra el estado eutiroides.<sup>14</sup>

## REFERENCIAS

- Burge J, Hanna M. Novel insights into the pathomechanisms of skeletal muscle channelopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012;12:62-69.
- Patel H, Wilches L, Guerrero J. Thyrotoxic periodic paralysis: Diversity in America. *J Emerg Medicine dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2013.08.104*.
- Kung A. Clinical review: Thyrotoxic periodic paralysis: A diagnostic challenge. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2490-2495.
- Chang C, Cheng C, Sung C, Chiueh T, et al. A 10-year analysis of thyrotoxic periodic paralysis in 135 patients: focus on symptomatology and precipitants. *Eur J Endocrinol* 2013;169:529-536.
- Maciel R, Lindsey S, Dias da Silva M. Novel etiopathophysiological aspects of thyrotoxic periodic paralysis. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:657-667.
- Cheng C, Kuo E, Huang C. Extracellular potassium homeostasis: Insights from hypokalemic periodic paralysis. *Semin Nephrol* 2013;33:237-247.
- Biering H, Bauditz J, Pirlich M, Lochs H, Gerl H. Manifestation of thyrotoxic periodic paralysis in two patients with adrenal adenomas and hyperandrogenaemia. *Horm Res* 2003;59:301-304.
- Falhammar H, Thorén M, Calissendorff J. Thyrotoxic periodic paralysis: clinical and molecular aspects. *Endocrine* 2013;43:274-284.
- Lin S, Huang C. Mechanism of thyrotoxic periodic paralysis. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:985-988.
- Ryan D, Dias da Silva M, Soong T, Fontaine B, et al. Mutations in potassium channel Kir 2.6 cause susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Cell* 2010;140:88-98.
- Cheng C, Lin S, Lo Y, Yang S, et al. Identification and functional characterization of Kir 2.6 mutations associated with Non-familial hypokalemic periodic paralysis. *J Biol Chem* 2011;286:27425-27435.
- Vijayakumar A, Ashwath G, Thimmappa D. Thyrotoxic periodic paralysis: Clinical challenges. *J Thyroid Res* 2014, ID 649502.
- Pothiwala P, Levine S. Analytic review: Thyrotoxic periodic paralysis: A review. *J Intensive Care Med* 2010;25:71-77.
- Barahona M, Vinagre I, Sojo L, Cubero M, Pérez A. Thyrotoxic periodic paralysis: A case report and literature review. *Clin Med Res* 2009;7:96-98.



## Coma mixedematoso

### RESUMEN

El coma mixedematoso es la manifestación más extrema del hipotiroidismo; es una afección poco común pero potencialmente mortal. Se reportan pocos casos en la bibliografía; sin embargo, todos coinciden en la gravedad de esta condición y se reporta una mortalidad de 30 a 60% en estos pacientes. Afecta principalmente a mujeres mayores de 60 años, con antecedente de hipotiroidismo y principalmente durante los meses de invierno. Esta entidad ocurre cuando se superan los mecanismos compensadores del cuerpo ante un hipotiroidismo descontrolado por un factor desencadenante (infecciones, quemaduras, traumatismo, hipotermia, etc.). Para su diagnóstico se toman en cuenta estos factores desencadenantes, alteraciones del estado de alerta y alteraciones en la termorregulación. El diagnóstico puede sustentarse con la existencia de hipotensión, hipoxia, hipercapnia y alteraciones en los datos de laboratorio, como perfil tiroideo, electrolitos séricos, aumento de creatinina sérica y creatina-fosfoquinasa. El tratamiento se basa en el reconocimiento temprano, reemplazo de hormonas tiroideas, esteroides y el adecuado manejo de soporte. Se comunica un caso representativo de esta entidad atendido en el Hospital Regional de Tlalnepantla, Estado de México.

**Palabras clave:** coma mixedematoso, hipotiroidismo, tratamiento.

Andrés Domínguez-Borgúa<sup>1</sup>  
Marco Tulio Fonseca-Entzana<sup>2</sup>  
Miguel Ángel Trejo-Martínez<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Jefe del Servicio de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Médico residente de tercer año, servicio de Medicina Interna.

<sup>3</sup> Médico residente de segundo año, servicio de Medicina Interna.

Hospital Regional de Tlalnepantla, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios.

## Myxedema coma

### ABSTRACT

Myxedema coma is the most extreme manifestation of hypothyroidism, a condition being rare but potentially lethal. Few cases are reported in the literature, yet they all agree on the severity of this condition and report a mortality of 30% to 60%. It occurs mostly in women older than 60 years, with a history of hypothyroidism and mainly during the winter months. This condition occurs when body's compensatory mechanisms are overcome secondary to a trigger (infection, burns, trauma, hypothermia, etc.). For diagnosis these triggers should be taken into account, as well as impaired alertness and impaired thermoregulation. Diagnosis might be supported in the presence of hypotension, hypoxia, hypercapnia and changes in laboratory, such as thyroid profile, serum electrolytes, increased serum creatinine and creatine phosphokinase. Treatment should be based on early recognition, replacement thyroid hormones, steroids and appropriate management support. We present a representative case of this entity attended at Regional Hospital of Tlalnepantla, Mexico.

**Key words:** myxedema coma, hypothyroidism, treatment.

Recibido: 20 de agosto 2014

Aceptado: 13 de enero 2015

**Correspondencia:** Dr. Marco Tulio Fonseca Entzana  
Servicio de Medicina Interna  
Hospital Regional de Tlalnepantla, ISSEMyM  
Av. Paseo del Ferrocarril 88 esq. Indeco  
54090 Tlalnepantla, Estado de México  
tkd\_medicine@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Domínguez-Borgúa A, Fonseca-Entzana MT, Trejo-Martínez MA. Coma mixedematoso. Med Int Méx 2015;31:223-228.

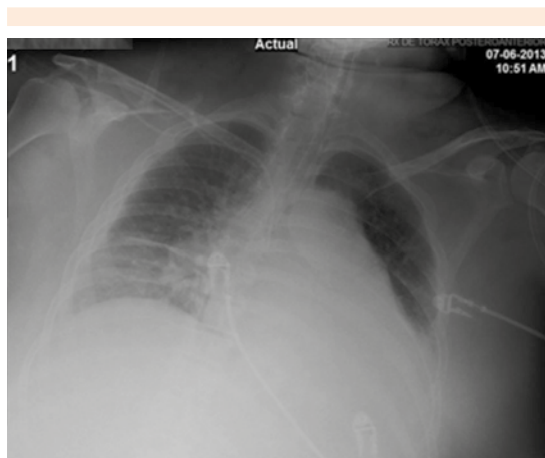
## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 62 años de edad, casada, con escolaridad primaria, residente del Estado de México, ocupación ama de casa, no refirió antecedentes heredofamiliares de importancia. Entre los antecedentes personales patológicos refirió el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 desde hacía dos años en tratamiento con metformina 850 mg cada 8 horas, hipertensión arterial sistémica de 15 años de diagnóstico en tratamiento con prazocín 3 mg cada 8 horas, losartán 50 mg cada 12 horas y amlodipino 5 mg cada 12 horas, hipotiroidismo de 10 años de diagnóstico en tratamiento con levotiroxina 100 mcg cada 24 horas. Antecedentes quirúrgicos: colecistectomía hacía 25 años.

La paciente inició su padecimiento 15 días previos a su llegada al servicio de Urgencias con astenia, adinamia y desorientación en tiempo. Dos días después de iniciar con los síntomas, se agregó rectorragia, por lo que fue valorada por el servicio de Cirugía General; se desconoce el tratamiento. Más tarde, la paciente tuvo agudización de los síntomas con cianosis central y periférica, además de desorientación en tiempo y lugar; fue llevada a su Unidad de Medicina Familiar, donde se mencionó haber encontrado a la paciente con saturación de oxígeno de 79%, se inició apoyo con oxígeno suplementario por puntas nasales a 5 lpm, sin alivio de los síntomas, por lo que se decidió enviarla al servicio de Urgencias del Hospital Regional de Tlalnepantla. A su llegada al servicio se encontró con datos de dificultad respiratoria, saturando por pulsioximetría al 78% con FIO<sub>2</sub> al 42% aun con oxígeno suplementario por puntas nasales, frecuencia respiratoria 38 rpm, frecuencia cardíaca 102 lpm, temperatura 36.3°C, presión arterial de 103/50 mmHg, peso de 100.3 kg; se aumentó el apoyo de oxígeno suplementario a flujos altos mediante puritan al 100% y se tomó gasometría arterial que reportó pH de 7.26,

pCO<sub>2</sub> 81.7, pO<sub>2</sub> 89.5, SO<sub>2</sub> 94.8%, HCO<sub>3</sub> 37.8, EB 10.7 e índice de oxigenación de 89.5. Se decidió iniciar ventilación mecánica no invasiva con CPAP con FIO<sub>2</sub> al 100%, presión soporte de 12 cmH<sub>2</sub>O y PEEP 5, sin mejoría de la dinámica ventilatoria. A la exploración física se encontró a la paciente ansiosa, con facies hipotiroidea, resequeidad de tegumentos, mucosas mal hidratadas, no se integró síndrome pleuropulmonar, ruidos cardíacos rítmicos aumentados en frecuencia y en intensidad, sin fenómenos agregados, abdomen globoso a expensas de panículo adiposo, peristalsis normoactiva, extremidades íntegras con edema +++, fuerza 3/5 generalizada, Rem's +, pulsos distales presentes.

Se ingresó a la unidad de cuidados intensivos en donde requirió posteriormente apoyo mecánico ventilatorio mediante intubación orotraqueal, con previa sedación con midazolam, sin complicaciones durante el procedimiento con lo que se inició la ventilación mecánica invasiva en modo controlado por volumen con VC de 350 cc, PEEP 5, FR 15, FIO<sub>2</sub> a 80% y relación I:E 1:3, se realizó control gasométrico arterial que reportó pH 7.49, pCO<sub>2</sub> 38.5, pO<sub>2</sub> 61, SO<sub>2</sub> 91%, IO 76.25. Los resultados de laboratorio fueron: leucocitos 4.6, neutrófilos 78.10, HB 18.3, HCT 52.5, VCM 102.6, HCM 35.8, plaquetas 105,000, glucosa 117.1, BUN 10.8, urea 23.1, creatinina 1.2, Na 127.9, Cl 86.9, K 4.84 y el perfil tiroideo con TSH mayor de 100, T3 total 0.37, T3 captación 38.5, T4 total 0.34, T4 libre 0.09. La radiografía de tórax únicamente mostró cardiomegalia grado IV (Figura 1), misma que se corroboró con estudio tomográfico realizado posteriormente por sospecha de foco infeccioso a nivel pulmonar, mismo que se descartó; sin embargo, se evidenció, además, derrame pleural bilateral de 30%, así como datos compatibles con derrame pericárdico (Figura 2), por lo que se decidió iniciar tratamiento con hidrocortisona a dosis de 300 mg cada 24, dividida en tres dosis y levotiroxina por sonda nasogástrica a dosis de



**Figura 1.** Radiografía anteroposterior de tórax en donde se observa cardiomegalia grado IV, aumento de trama vascular y datos compatibles con neumopatía crónica.



**Figura 2.** Tomografía axial computada simple de tórax que evidencia datos de derrame pleural bilateral, además de cardiomegalia y derrame pericárdico.

200 mcg cada 24 horas + 20 mcg de liotironina, con lo que la paciente tuvo mejoría de los signos vitales, con presión arterial de 116/75 mmHg, frecuencia cardiaca 88 lpm, temperatura de 37.2°C; sin embargo, los estudios de laboratorio revelaron aumento de la creatinina sérica en el tercer día de estancia, que llegó a valores de 3.4,

por lo que se clasificó como una lesión renal aguda AKIN2 y se realizó ajuste de líquidos. Posterior a ello, la paciente cursó con adecuada evolución con remisión de la lesión renal aguda y de la hiponatremia. Se continuó con ventilación mecánica invasiva con mejoría paulatina de los valores de la gasometría arterial y retiro de hidrocortisona; asimismo, posteriormente se suspendió la sedación y tras cursar con correcta evolución en la progresión ventilatoria se extubó a la paciente en su séptimo día de estancia con control gasométrico con pH de 7.47,  $p\text{CO}_2$  28.6,  $p\text{O}_2$  61.4,  $p\text{O}_2$  92.6,  $\text{HCO}_3$  21.2, EB -2.6; sin embargo, unas horas después del retiro del tubo endotraqueal la paciente inició con frecuencia respiratoria de 36 rpm y frecuencia cardiaca de 114 lpm, por lo que se decidió intubar nuevamente a la paciente y mantener con sedación a dosis bajas, con lo que se logró el retiro definitivo de la ventilación mecánica invasiva al día 11 de estancia intrahospitalaria y fue egresada al piso de Medicina Interna con los siguientes datos de laboratorio: leucocitos de 8.8, neutrófilos 76.8, Hb 15.6, HCT 48.4, VCM 101, HCM 32.5, plaquetas 103,000, glucosa 78.9, BUN 40.9, urea 87.53, creatinina 0.8 y perfil tiroideo con TSH 37.9, T3 total 0.56, T3 captación 41.8, T4 total 5.83, T4 libre 0.51; se ajustó la dosis de levotiroxina a 200 mcg vía oral cada 24 horas. Se solicitó ecocardiograma, que reportó cardiopatía hipertensiva, derrame pericárdico anterior y posterior con leve repercusión hemodinámica y FEVI de 86% (Figura 3). Tras cursar con una evolución satisfactoria se decidió el egreso a su domicilio en el día 17 de estancia hospitalaria.

## DISCUSIÓN

El coma mixedematoso es una complicación grave y sumamente rara del hipotiroidismo, se debe a la falta de hormona tiroidea que resulta en encefalopatía. Es el estado terminal de un hipotiroidismo no controlado.<sup>1</sup> Su distribución es universal, predomina en mujeres, en edad



**Figura 3.** Ecocardiograma que muestra derrame pericárdico anterior y posterior, así como hipertrofia del ventrículo izquierdo.

avanzada y en pacientes con incapacidad para comunicarse de manera adecuada, como los ancianos o las personas con retraso mental, característicamente en los meses de invierno. Por lo general, los pacientes tienen antecedentes de fatiga, ganancia de peso, estreñimiento e intolerancia al frío. Se manifiesta en 1% de los casos de hipotiroidismo, con mortalidad de 50 a 70%.<sup>2</sup>

Las situaciones de estrés, como los traumatismos e infecciones, son mal toleradas por el paciente hipotiroideo y pueden conducirlo a coma mixedematoso.<sup>2</sup>

#### Cuadro clínico

Un error común es pensar que los pacientes con coma mixedematoso deben estar en coma, porque en el sistema nervioso central se puede observar una amplia variedad de manifestaciones que van desde depresión, pérdida de memoria, ataxia, psicosis y convulsiones en 20% de los casos; asimismo, se distingue por signos de mixedema, hipotensión, bradicardia, hipoventilación e hipotermia.<sup>3</sup>

Comúnmente existe el antecedente de hipotiroidismo de largo tiempo de evolución. Debido a que la hipotermia es un hallazgo en casi todos los casos, una temperatura normal o ligeramente elevada sugiere un proceso infeccioso, que debe investigarse y tratarse. Con frecuencia pasan inadvertidos una neumonía o un absceso.<sup>3,4</sup>

#### Causas

La sepsis es el principal factor precipitante y las infecciones más frecuentes son las urinarias, la neumonía y la celulitis. En la bibliografía se describe que la mayoría de los casos ocurre en el invierno; sin embargo, no hay datos que demuestren el mismo comportamiento en los países cercanos al ecuador. Los accidentes cerebrovasculares, el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca congestiva, las intervenciones quirúrgicas, los traumatismos, el sangrado digestivo, la hipoglucemia y el consumo de algunos sedantes, narcóticos y anestésicos también pueden jugar un papel importante.<sup>5</sup>

Un factor en ocasiones ignorado es la suspensión del tratamiento con hormonas tiroideas, sobre todo en pacientes con enfermedades graves, posiblemente porque se presta mayor atención al evento agudo, ignorándose el hipotiroidismo asociado.<sup>5,6</sup>

#### Diagnóstico

El diagnóstico temprano es vital, pues el retraso en el tratamiento empeora el pronóstico. La historia clínica es fundamental porque su manifestación clínica puede ser muy variable, por lo que es importante mantener un alto índice de sospecha, particularmente si se trata de una mujer mayor, con síntomas y signos de hipotiroidismo y cambios en el estado de conciencia; en ancianos puede haber casos oligosintomáticos que permiten el avance de la enfermedad hasta el coma.<sup>3</sup>



También debe conocerse el posible antecedente de enfermedad tiroidea, tratamiento con radioyodo o tiroidectomía.<sup>3</sup>

El examen físico está dirigido a la búsqueda de signos de hipotiroidismo severo, como cara abotagada, voz ronca, pelo ralo, edemas sin signo de godete, macroglosia, bradicardia, hipotensión importante, disminución o abolición de los reflejos tendinosos, así como alteraciones del estado de conciencia por la hipercapnia, la hiponatremia y la hipoglucemia. Se debe tener en cuenta que una temperatura normal puede sugerir infección concomitante y se debe buscar bocio o una cicatriz quirúrgica por tiroidectomía.<sup>3,4</sup>

Deben solicitarse las exploraciones complementarias dirigidas a objetivar las alteraciones de laboratorio típicas de esta situación, como hiponatremia, hipoglucemia, elevación de la creatinina en plasma, hipoxemia e hipercapnia en la gasometría arterial, anemia, elevación de CPK e hipercolesterolemia. Para identificar posibles fuentes de infección debe estudiarse la orina y el sistema respiratorio.<sup>7</sup>

Las radiografías de tórax pueden señalar un incremento de la silueta cardiaca debido a un derrame pericárdico. El ensanchamiento del mediastino superior puede indicar bocio surmergido o endotorácico. El electrocardiograma detecta bradicardia, aplanamiento o inversión de la onda T y bajo voltaje en el complejo QRS.<sup>1,7</sup>

## Tratamiento

### Medidas generales

El tratamiento se inicia de inmediato, en cuanto se hayan tomado los exámenes de laboratorio y antes de obtener los resultados. El objetivo inicial es la preservación de las funciones vitales.<sup>1,3</sup>

La hipoventilación puede ocasionar retención de CO<sub>2</sub>, pudiendo hacer necesario el apoyo mecánico ventilatorio.<sup>7</sup>

La hipotensión hace necesaria la administración de soluciones cristaloides que deben manejarse con precaución porque puede empeorar la hiponatremia. La hipotensión puede requerir, además, administración de vasopresores. Deben descartarse otras causas, como el infarto de miocardio, el derrame pericárdico o el sangrado oculto.<sup>3,5,8</sup>

En la hiponatremia leve puede utilizarse la hidratación para reponer las pérdidas diarias (aproximadamente 1,500 mL/24 horas), cubriendo las necesidades de glucosa, sodio y potasio. No deben administrarse fluidos hipotónicos. Si el déficit de sodio es severo (inferior a 120 mEq/L) se sugiere administrar cloruro de sodio hipertónico asociado con furosemida, de modo que el sodio sérico se eleve 3-4 mEq/L, o sueros glucosados, que disminuyen la hiponatremia dilucional y la hipoglucemia que se produce en ocasiones.<sup>6</sup>

La hipotermia se trata con recalentamiento pasivo. Se debe evitar el recalentamiento externo rápido, porque esta medida puede exacerbar la insuficiencia respiratoria por aumento de las necesidades de oxígeno y disminución del tono periférico.<sup>5,6</sup>

La hipoglucemia se corrige con la administración de glucosa a 50%.<sup>3</sup>

### Tratamiento hormonal sustitutivo

*Corticoesteroides.* Los corticoesteroides se prescriben en el tratamiento de la crisis mixedematosa cuando se descarta insuficiencia suprarrenal asociada, porque ésta se agravaría con el tratamiento con hormonas tiroideas. Es recomendable la administración de 100 a 200



mg IV de hidrocortisona en bolo y posteriormente 100 a 400 mg IV/día.<sup>9</sup>

*Hormonas tiroideas.* Una sola dosis de 200-500 microgramos (0.2-0.5 mg) de levotiroxina sódica por vía intravenosa restituye las reservas corporales, seguida de 0.1 mg/día vía intravenosa, hasta que el paciente pueda recibir el fármaco por vía oral. Si no se cuenta con la levotiroxina en ampollas, se recurre a los combinados de T4 y T3 administrados por vía oral.<sup>1,2,7</sup>

El efecto terapéutico obtenido está en relación con el contenido de T3, que es cuatro veces más potente que T4. Se administran por sonda nasogástrica o vía oral, 25 a 40 mcg de T3 cada seis horas. Debe vigilarse el ritmo cardiaco durante la administración de hormonas tiroideas por el peligro de taquiarritmias. La dosis oral aumentará gradualmente en los días siguientes hasta alcanzar el estado eutiroideo.<sup>7,8</sup>

La evolución del proceso se ve condicionada por la edad, enfermedades importantes asociadas y, fundamentalmente, la hipotermia resistente al tratamiento. Son factores de mal pronóstico la hipotensión, la bradicardia desde el inicio, la necesidad de ventilación mecánica, la sepsis, hipotermia resistente a tratamiento, administración de sedantes, puntuación elevada en APACHE II (*Acute Physiology and Chronic*

*Health Evaluation*) y SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*).<sup>5,6</sup>

El pronóstico del coma mixedematoso no se modifica por la causa del hipotiroidismo ni por la vía usada para la administración de levotiroxina.<sup>5</sup>

## REFERENCIAS

1. Emerson CH. Myxedema coma. In: Irwin RS, Rippe JM, editors. *Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008;1276-1280.
2. Wartofsky L. Myxedema coma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:687-698.
3. Mistovich JJ, Krost WS, Limmer DD. Beyond the basics: endocrine emergencies. Hypothyroidism and myxedema coma. *EMS Mag* 2007;36:66.
4. Brent GA, Larsen PR, Davies TF. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008.
5. Duuta P, Bhansali A, Masoodi SR, Bahada S, et al. Predictors of outcome in myxoedema coma: a study from a tertiary care centre. *Critic Care* 2008;12:1.
6. Beynon J, Akhtar S, Kearny T. Predictors of outcome in myxedema coma. *Crit Care* 2008;12:111.
7. Kwaku MP, Burman KD. Myxedema coma. *J Intensive Care Med* 2007;22:224-231.
8. Feldt-Rasmussen U. Treatment of hypothyroidism in elderly patients and in patients with cardiac disease. *Thyroid* 2007;17:619-624.
9. Debono M, Price JN, Ross RJ. Novel strategies for hydrocortisone replacement. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:221.



## Manuel Ramiro H

**Andrés Oppenheimer**

***¡Crear o morir! La esperanza de América Latina y las cinco claves de la innovación***

Debate

México 2014

**Jorge Semprún**

***Vivir es resistir***

Tusquets Editores

Barcelona 2014

Ocasionalmente leo simultáneamente dos libros, con estos me sucedió. Estaba yo leyendo el libro de Oppenheimer, por sugerencia (casi indicación) de mi amigo Alberto Lifshitz, cuando en una visita a una librería me encontré con este libro de Semprún, largamente buscado, y de camino a casa lo empecé a leer y así surgieron asimetrías profundas entre ellos, pero también grandes coincidencias. *Crear o morir* escrito en el clásico estilo de su autor, aparentemente frívolo y superficial en el que lamenta que los latinoamericanos no avanzamos o no lo hacemos lo suficiente y pone algunos ejemplos, a través de ellos construye el libro, que son francamente vanos o superficiales, cocineros triunfadores, impulsores y distribuidores de drones, entrenadores de fútbol que a través de mecanismo innovadores triunfan, instalando sus ideas en el momento y el lugar adecuado y los usa como paradigma y pone como motivación para impulsar el camino de la innovación como salida a la crisis social, económica y política en la que vivimos, no parece cuando menos a primera vista, que el éxito empresarial, económico en fin de negocios de la comercialización de Marte y de los viajes espaciales constituya un camino de solución a problemas tan complejos; hay que decir que también pone como muestra la actitud y las acciones de un chileno, Zolezzi, que intenta con

un método renovador mejorar el acceso de agua potable en zonas social y económicamente marginales. También se atreve con algunos aspectos educativos, criticando los métodos tradicionales y ensalzando algunos innovadores, sobre lo cual habría que meditar profundamente antes de aceptarlos o rechazarlos.

En tanto el libro de Semprún es diferente, cuando menos a primera vista, es desde luego póstumo, el autor murió en 2011 y está conformado por varias obras, cuatro; las tres primeras, conferencias que dictó sobre Husserl, Marc Bloch y George Orwell, comentando como ellos habían afirmado en su momento (a principio de los años 40) que la salida a la crisis europea de ese momento era la razón crítica y la afirmación de los valores democráticos, Semprún traslada esa solución a los problemas de principios del siglo XXI (las conferencias se realizan en 2002), cuando Europa atravesaba, sigue atravesando, por problemas fundamentales. La cuarta obra es una entrevista que le hace un cineasta, Appréderis; (Semprún estuvo muy ligado al mundo del cine); la entrevista se realiza en 2010, cuando se cumplen 65 años de la liberación de Buchenwald; Semprún había pronunciado un discurso en la conmemoración de la liberación del campo donde había permanecido confinado mucho tiempo. La entrevista revisa el largo y diverso camino de la vida de Jorge Semprún. Su vida tuvo muy diversas facetas, de un tranquilo estudiante español paso a ser un refugiado político primero en Bélgica y después en Francia, estudiante brillante del Liceo, miembro de la Resistencia Francesa, preso en un Campo de Concentración alemán por ello y por comunista español. A su liberación traductor en la recientemente instalada Organización de las Naciones Unidas; durante muchos años espía de Partido Comunista Español en España en el

intento de derrocar al régimen franquista, unos años después expulsado del partido por sus pensamientos y acciones críticas y aperturistas se convirtió en un crítico feroz y profundo del pensamiento comunista, entre tanto fungió como guionista de películas con directores muy destacados, (teniendo dos nominaciones al Óscar por sus trabajos), y empezó su faceta más destacada, la de escritor, hasta convertirse en uno de los grandes cronistas del Holocausto y de la caída del comunismo, aunque con algunas críticas por hacerlo a través de la ficción y no de la crónica, pero sin duda alguna uno de los más importantes, para los franceses era español, para los españoles francés, muchos premios recibió, pero no el Cervantes y para ser miembro de la Academia Goncourd atravesó muchas dificultades, aunque nunca recibió el Premio Goncourd, *La escritura o la vida*, *El largo viaje*, *Aquel domingo*, *Adiós luz de verano*, todas escritas originalmente en francés, sin duda lo hubieran merecido o cuando

menos pudieron haber sido dignas candidatas. Fue siempre un gran pensador un filósofo destacado, brillante conferencista, se dio el lujo, sin ser miembro del Partido Socialista Obrero Español, de ser Ministro (Secretario de Estado) de Cultura de uno de los primeros gobiernos socialistas de la Transición, durante su gestión se iniciaron los acuerdos para el establecimiento del Museo Thyssen Bornemisza. Al morir estaban listos muchos homenajes pero él había dictado las indicaciones para ser sepultado en un pequeño pueblo francés envuelto en una bandera de la República Española. El título del libro, *Vivir es resistir* parece ante todo esto perfectamente adecuado, pero también lo sería *Crear o morir*, Semprún fue un hombre que se transformó constantemente en la búsqueda de un camino trazado muy temprano.

Dos libros muy importantes que sugiero leer, pero recomiendo no hacerlo simultáneamente, cuesta más trabajo.



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. El texto deberá entregarse en Insurgentes Sur No 569 piso 6, colonia Nápoles, CP 03810, México, DF, impreso por cuadruplicado, en hojas tamaño carta (21 × 27 cm), a doble espacio, acompañado del disquete con la captura correspondiente e indicando en la etiqueta el título del artículo, el nombre del autor principal y el programa de cómputo con el número de versión. (Ejemplo: Estrógenos en el climaterio. Guillermo Martínez. Word 6.0).
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen estructurado, abstract, introducción, material y método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
3. La extensión máxima de los *originales* será de 15 cuartillas, de los *casos clínicos* 8 cuartillas y cuatro figuras o cuadros. Las *revisiones* no excederán de 15 cuartillas. En la primera página figurará el título completo del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres de los autores, servicios o departamentos e institución (es) a las que pertenecen y están relacionadas con la investigación y la dirección del primer autor. Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con números arábigos en superíndice. Las adscripciones serán las actuales y relacionadas con la investigación. Se excluye la pertenencia a empresas y sociedades anónimas.
4. Todo material gráfico (figuras) deberá enviarse en diapositivas, en color o blanco y negro, nítidas y bien definidas. En el marco de cada diapositiva se anotará, con tinta, la palabra clave que identifique el trabajo, el número de la ilustración, apellido del primer autor y con una flecha se indicará cuál es la parte superior de la figura. Si la diapositiva incluyera material previamente publicado, deberá acompañarse de la autorización escrita del titular de los derechos de autor. Forzosamente deben citarse en el texto.
5. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo disquete del texto señalando en la etiqueta el programa utilizado.
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. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
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.** Expresa brevemente el propósito del artículo. Resume 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 resume 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

“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.

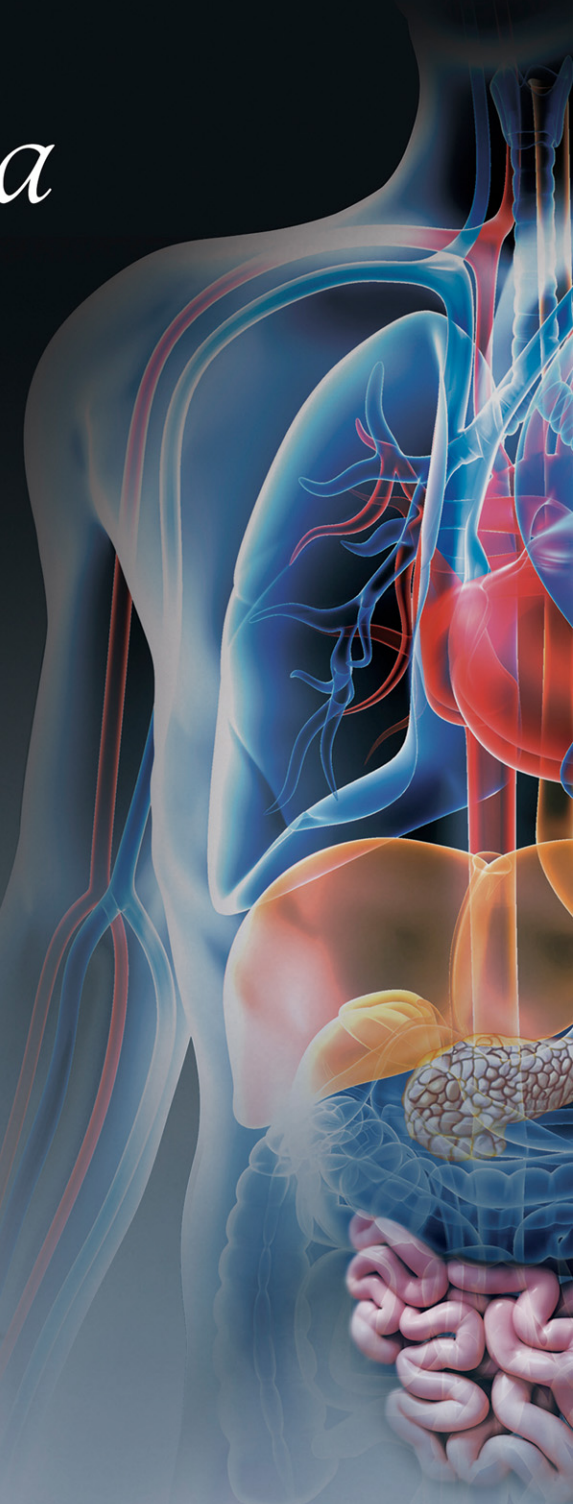
Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo,

ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.

11. **Trasmisión 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](mailto:articulos@nietoeditores.com.mx)

# Línea *cardiometabólica*



**Acciones integrales para un problema latente**

No. de autorización SSA: 143300202C6914





# Italdermol<sup>®</sup> G

*Triticum vulgare y Gentamicina*

*Estimula y favorece la cicatrización*

**Rápida recuperación  
en heridas infectadas**

## Triple acción:

- Cicatrizante
- Regeneradora<sup>(1)</sup>
- Antibiótica

**Tubo con 30 g**



Con Gentamicina al 0.1%  
Aplicar 2 veces al día

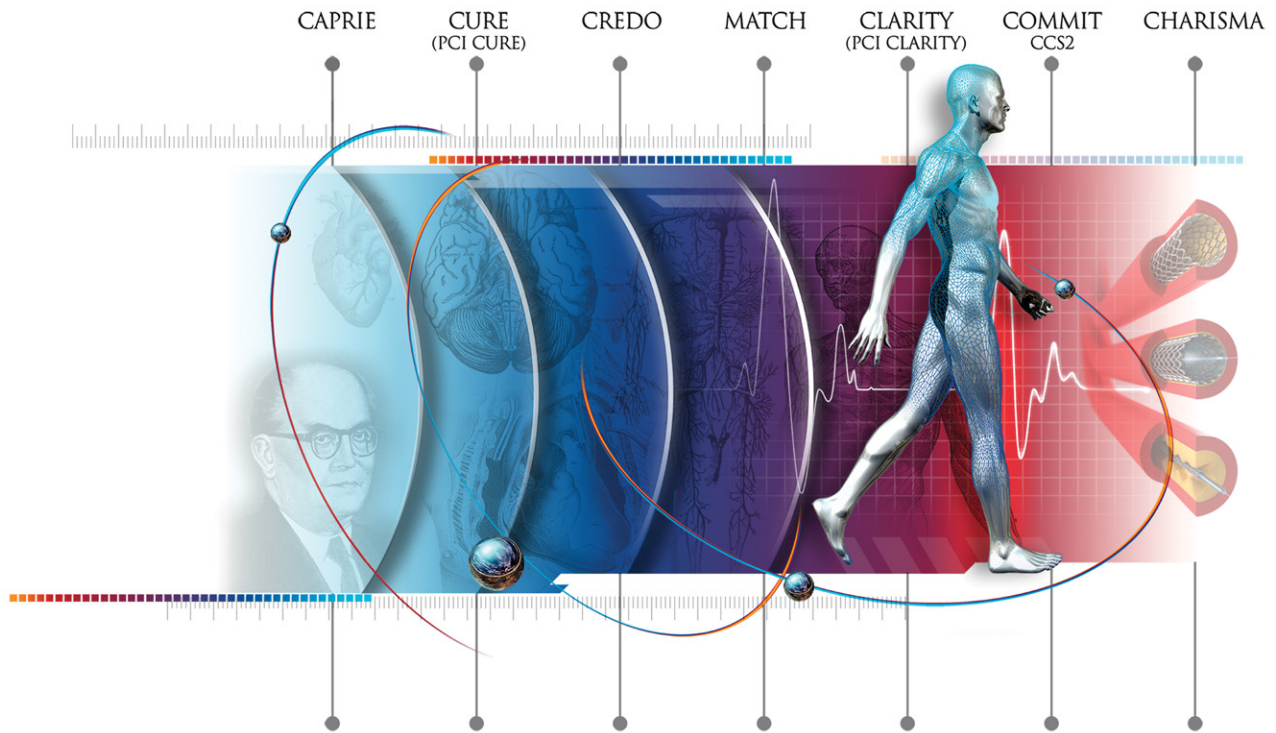
**Italmex**  
P H A R M A



EN ENFERMEDAD PANVASCULAR,  
PARA PREVENCIÓN SECUNDARIA



## Circulación sin obstáculos



### Presentaciones

Caja con frasco con  
**14 y 28** tabletas de **75 mg**



No. de Reg. 303M2011 SSA IV

No. de aviso 153300202C0456 SSA 2015

