

**EDITORIAL**

- 231 **¿Electrónico o en papel? ¿O ambos?**
Manuel Ramiro H

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 233 **Proteinuria en pacientes con nefropatía diabética y su asociación con síndrome de fragilidad**
Javier Loaiza-Félix, Saúl Huerta-Ramírez, César Iván Elizalde
- 241 **Correlación entre dosis acumulada de colistimetato intravenoso y nefrotoxicidad en pacientes hospitalizados**
Dushan Meza-Oviedo, Yisel Meza-Oviedo, Ofelia Rosales-Del Real, Ciro Marco Vinicio Porras-Méndez, Isaac Morones-Esquivel, Triana Gabriela Salgado-Muñoz, Luis Javier Castro-D'Franchis, Abraham Emilio Reyes-Jiménez, José Óscar Terán-González, Miguel Ángel Labastida-Bautista, Leonor Alba-Rangel, Perla Ríos-Villalba, Alfredo Victoria-Moreno
- 248 **Las concentraciones séricas de alfa₁-antitripsina se relacionan con el grado de obstrucción del flujo aéreo en pacientes con hepatopatía crónica libre de síndrome hepatopulmonar**
Elizabeth Rodríguez-Romero, Juan Antonio Suárez-Cuenca, Alberto Melchor-López, César Iván Elizalde-Barrera, David Dávila-Sosa, José Enrique Martínez-Hernández, Eduardo Gómez-Cortés, Rebeca Pérez-Cabeza de Vaca, Paul Mondragón-Terán, Nayeli Gabriela Jiménez-Saab
- 254 **Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes del Hospital Central Norte de Pemex con infección por VIH en tratamiento antirretroviral**
Ciro Marco V Porras-Méndez, A Emilio Reyes-Jiménez, José O Terán-González, Luis J Castro-D'Franchis
- 259 **Modificación de los índices psicométricos de los exámenes departamentales diseñados para la evaluación de los residentes de Medicina Interna del posgrado de la Facultad de Medicina, UNAM, en función de cinco o cuatro opciones de respuesta**
Perla Patricia Borrego-Mora, Marco Antonio Santana-Borrego
- 274 **Apego al tratamiento y control de los pacientes diabéticos en la comunidad**
Alejandra Amezcua-Macías, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber, Enrique Juan Díaz-Greene
- 281 **Factores de riesgo de muerte por enfermedad similar a la influenza en hospitales de México**
José Raymundo Rodríguez-Moctezuma, Adriana Bautista-Velázquez, Antonio Pineda-Carranza, Jesús Chacón-Sánchez, Jorge Jiménez-Luna, Luis Rafael López-Ocaña

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 289 **Síndromes pleuropulmonares: de la fisiología a la neumología**
José Carlos Herrera-García, Rubén Sánchez-Pérez
- 296 **Glucosa y riñón: ruptura del paradigma**
Alejandra Alarcón-Sotelo, Azucena Espinosa-Sevilla, Enrique Díaz-Greene, Federico L Rodríguez-Weber
- 301 **Papel actual de empagliflozina en el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 2: de la investigación preclínica a los estudios fase III**
Roopa Mehta, Paloma Almeda-Valdés, Sonia Citlali Juárez-Comboni, Jorge Yamamoto-Cuevas

CASOS CLÍNICOS

- 310 **Neumocistosis y neumotórax**
Jorge Adán Alegría-Baños, Nancy Elizabeth Márquez-Benavides, Claudia Vázquez-Zamora, Ariel Estrada-Aguilera, Eurídice Robles-Pérez, José Manuel Conde-Mercado
- 324 **Vasculitis y sus manifestaciones neurológicas**
Carlos Francisco Pérez-Beltrán, María Julia Garza-Zúñiga, Jorge Osvaldo Isaias-Camacho, Víctor Andrade-Carmona, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico L Rodríguez-Weber
- 337 **Taponamiento pericárdico idiopático**
Ana del Carmen García-González, Pamela Orozco-Olguín, Jorge Félix-Bullman, Federico Rodríguez-Weber, Enrique Díaz-Greene
- 343 **Empiema por *Serratia marcescens* en paciente con neumectomía**
Raúl Carrillo-Esper, Carlos Alberto Peña-Pérez, Teresa de la Torre-León, José Martín Meza-Márquez, Oscar Iván Flores-Rivera, Adriana Denise Zepeda-Mendoza
- 347 **Pericarditis y mediastinitis infecciosa secundaria a infección por VIH**
Gabriela Vicente-Flores, María Isabel Azcona-Cruz, Ribani Ramírez y Ayala, Sonia Jiménez-González

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 351 **Autores judeoconversos en la Ciudad de México**
Martha Eugenia Rodríguez
- 353 **La Maleta Mexicana**
Manuel Ramiro H

Dominion

Pregabalina

Reconecta a la vida



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



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®

Flucogrel®



FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Cada TABLETA contiene:
Bisulfato de Clopidogrel equivalente a 75 mg de Clopidogrel
Excipiente cfp 1 tableta

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Flucogrel® está indicado en el manejo de Infarto del miocardio (IM) y evento vascular cerebral isquémico (EVC) recientes, enfermedad arterial periférica, prevención de eventos vasculares isquémicos de origen aterotrombótico, Síndrome coronario agudo, reducción de eventos aterotrombóticos, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS), Síndrome coronario agudo (angina inestable o IM sin elevación del segmento ST), con o sin revascularización cardíaca (cirugía, angioplastia, con o sin aplicación de STENT para endoprótesis coronaria). Colocación de endoprótesis coronaria (STENT): Flucogrel® como terapia adyuvante en la prevención de trombosis subagudas posteriores a la colocación de STENT, en combinación con ácido acetilsalicílico. Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Flucogrel® ha demostrado reducir la tasa de mortalidad de todas las causas y la ocurrencia del punto final combinado de muerte, re-infarto o evento vascular cerebral isquémico. Este beneficio no se conoce que suceda en pacientes que reciben angioplastia primaria.

CONTRAINDICACIONES: Flucogrel® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Clopidogrel o a los componentes de la fórmula, pacientes con sangrado patológico activo, úlcera péptica y hemorragia intracranial.

PRECAUCIONES GENERALES: Al igual que otros agentes antiplaquetarios existe el riesgo de sangrado y efectos hematológicos indeseables. Flucogrel® debe ser utilizado con precaución en pacientes con riesgo de sangrado, como aquellos bajo tratamiento con AINES, heparina, inhibidores de la GP IIb/IIIa, o trombolíticos. Pacientes con insuficiencia renal severa, enfermedad hepática severa o quienes puedan presentar diátesis hemorrágica. En pacientes que se van a someter a cirugía y no se desea el efecto antiagregante se deberá suspender el tratamiento con Clopidogrel 7 días antes de la cirugía. Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes durante las primeras semanas de tratamiento y/o después de procedimientos cardíacos invasivos o cirugía. Se debe advertir al paciente que bajo el tratamiento con Flucogrel® cualquier sangrado puede tener mayor duración.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: De acuerdo al riesgo-beneficio su uso durante el embarazo y la lactancia queda bajo responsabilidad del médico. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** La seguridad de Clopidogrel ha sido evaluada en más de 42,000 pacientes, incluyendo más de 9,000 pacientes tratados durante un año o más. Los efectos adversos clínicamente relevantes observados en los estudios fueron: Trastornos hemorrágicos: hemorragia gastrointestinal, púrpura / equimosis / hematoma y epistaxis, hematuria, hemorragia ocular (principalmente conjuntival), hemorragia intracranial, neutropenia grave anemia aplásica y trombocitopenia grave otros con una incidencia \approx 0.1%.

Poco frecuentes: cefalea, mareos y parestesia. aumento del tiempo de sangrado y disminución de plaquetas. náuseas, gastritis, flatulencia, constipación, vómitos, úlcera gástrica y úlcera duodenal, erupciones cutáneas y prurito, leucopenia, disminución de neutrófilos y eosinofilia. Raros: vértigo. Frecuentes: diarrea, dolor abdominal y dispepsia. Sangrado: Se ha informado sobre algunos casos con desenlace fatal (especialmente, hemorragia intracranial, gastrointestinal y retroperitoneal); se han informado sobre algunos casos graves de sangrado cutáneo (púrpura), sangrado musculoesquelético (hemartrosis, hematoma), sangrado ocular (conjuntival, ocular, retiniano), epistaxis, sangrado por el tracto respiratorio (hemoptisis, hemorragia pulmonar), hematuria y hemorragia de herida quirúrgica, asimismo se han agregado casos graves de hemorragia en pacientes que tomaban concomitantemente Clopidogrel y ácido acetilsalicílico o Clopidogrel, ASA y heparina. Se ha informado espontáneamente: Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), trombocitopenia grave, granulocitopenia, agranulocitosis, anemia, anemia aplásica/pancitopenia, reacciones anafilactoides, enfermedad del suero, confusión, alucinaciones, trastornos del gusto, vasculitis, hipotensión. Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales: Muy raras: broncospasmo, neumonía intersticial, colitis, pancreatitis, estomatitis, hepatitis, insuficiencia hepática aguda, angioedema, dermatitis bullosa (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica), rash eritematoso o maculopapular, urticaria, eccema y liquen plano, artralgias, artritis, mialgia, glomerulonefritis, fiebre.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: No se recomienda la administración concomitante con warfarina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, ácido acetilsalicílico (AAS) u otros AINES, heparina, trombolíticos ya que puede haber un incremento del riesgo del sangrado. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Hasta el momento no se han reportado efectos carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral, con o sin alimentos. Dosis general: 75 mg cada 24 horas. Dosis de carga: 300 mg el primer día continuar con 75 mg cada 24 horas por 12 meses. **Prevención de eventos trombóticos subagudos posteriores a la colocación de STENT coronario:** 75 mg al día en combinación con ácido acetilsalicílico. **Prevención de eventos vasculares en pacientes con síndrome coronario agudo, como angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST:** Dosis de carga el primer día continuar con 75 mg cada 24 horas adicional ácido acetilsalicílico 75-325 mg al día. **Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST:** 75 mg cada 24 horas con o sin una dosis de carga inicial en combinación con AAS, y con o sin trombolíticos. No se ha establecido la eficacia y seguridad en personas menores de 18 años. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** La sobredosis puede producir prolongación del tiempo de sangrado y complicaciones de sangrado. No se ha encontrado antídoto específico, la transfusión de plaquetas puede revertir el efecto de Clopidogrel. **PRESENTACIONES:** Flucogrel® se presenta en caja con 14 tabletas, de 75 mg en envase de burbuja. **RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 25°C y en lugar seco.

HECHO EN MÉXICO POR: LABORATORIOS SENOSIAIN S.A. DE C.V. Camino a San Luis Rey No. 221 Celaya, Gto. C.P. 38137 Reg. No. 316M2011 SSA IV No. de entrada: 123300202C0204

CiprofloxDM



FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada tableta contiene:
Ciprofloxacino clorhidrato
equivalente a 500 mg 1000 mg
de Ciprofloxacino
Excipiente cfp 1 tableta

INDICACIONES TERAPEÚTICAS: CiprofloxDM es un antibiótico de amplio espectro indicado en infecciones agudas no complicadas como cistitis, pielonefritis e infecciones complicadas del tracto urinario. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida a ciprofloxacino, a otras quinolonas o a los componentes de la fórmula. **PRECAUCIONES GENERALES:** No se recomienda el uso en pacientes menores de 18 años. En el caso de diarrea grave y persistente, debe consultarse al médico, ya que puede enmascarar la colitis pseudomembranosa. Pacientes con convulsiones o que han sufrido de alteraciones del sistema nervioso central están en riesgo de desarrollar reacciones adversas a nivel del sistema nervioso central. El paciente depresivo o psicótico puede excepcionalmente llegar incluso a autolesionarse. Hipersensibilidad conocida a ciprofloxacino u otra quinolona, ya que pueden presentar reacciones anafilácticas/anafilactoides. Ante cualquier síntoma de tendinitis, deberá suspenderse el tratamiento ya que existe el riesgo de ruptura, sobre todo del tendón de Aquiles y específicamente en adultos mayores tratados previamente con glucocorticoides. Puede alterar la velocidad de reacción hasta el punto de entorpecer la capacidad para conducir o para utilizar maquinaria, principalmente si el medicamento se combina con el alcohol. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** No se administre durante el embarazo, lactancia ni menores de 18 años. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Comunes: anorexia, náusea y diarrea, exantema o rash, prurito y urticaria; artralgia, reacciones en el sitio de inyección e infusión, dolor inespecífico, sensación de malestar general y fiebre. Poco común: sobreinfecciones micóticas, eosinofilia, alteraciones del sistema hemolítico, hiperactividad psicomotora (agitación, confusión y desorientación), cefalea, mareo, trastornos del sueño y del sentido del gusto; vómito, dolor abdominal, dispepsia y flatulencia; alteración de la función renal. Raro: colitis, leucopenia, anemia, neutropenia, leucocitosis, trombocitosis, trombocitopenia, reacción alérgica, edema/angioedema, hiperglucemia, ansiedad, pesadillas, depresión y alucinaciones; parestias, parestias, hipostesia, temblor, convulsiones y vértigo; trastornos visuales, acúfenos y pérdida de la audición; taquicardia, vasodilatación, hipotensión y síncope; disnea, condición asmática, pancreatitis, ictericia y hepatitis; reacciones de fotosensibilidad y presencia de vesículas no específicas; mialgia, artritis, hipertensión muscular y calambres; nefritis túbulointersticial, insuficiencia renal, hematuria y cristaluria; edema y sudoración. Muy raro: anemia hemolítica, agranulocitosis, pancitopenia, depresión de la médula ósea, reacción anafiláctica, choque anafiláctico y reacción de la enfermedad del suero; reacciones psicóticas, migraña, alteraciones en la coordinación, trastornos del olfato, hiperestesia e hipertensión intracranial, alteraciones visuales del color, trastornos de la audición, necrosis hepática, ptequias, eritema multiforme menor, eritema nodoso, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, debilidad muscular, tendinitis, ruptura del tendón y síntomas de exacerbación de miastenia gravis, alteraciones de la marcha. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Formación de quelatos cuando se administra por la vía oral con fármacos que contienen calcio, magnesio, aluminio o hierro; polímeros recuperadores de fosfato polimérico, sucralfato o antiácidos y antimetotróicos que contienen magnesio, aluminio o calcio, ya que reducen la absorción de ciprofloxacino. Se recomienda administrarse de 1 a 2 horas antes o, por lo menos 4 horas después de estos preparaciones; esto no aplica para antagonistas H₂. Se deberá evitar la administración simultánea de ciprofloxacino y productos lácteos o bebidas reforzadas con minerales debido a que puede reducir la absorción del ciprofloxacino. La administración concomitante de ciprofloxacino con teofilina, metotrexato, tizanidina y clozapina puede producir aumento en las concentraciones séricas potenciando las reacciones adversas en algunos casos con amenaza para la vida. Específicamente con teofilina se sugiere ajustar la dosis y evitar la administración conjunta de tizanidina con ciprofloxacino. La combinación de dosis elevadas de quinolonas y AINES (excepto el ácido acetilsalicílico) puede provocar crisis convulsivas. A la utilización con ciclosporina se observó aumento transitorio en la concentración sérica de ciclosporina, por lo que se sugiere control frecuente de los niveles de ciclosporina sérica (dos veces por semana). La administración simultánea de warfarina o glibenclámid con ciprofloxacino puede intensificar el efecto de éstas. Probencid interfiere en la secreción renal del ciprofloxacino, incrementando sus concentraciones séricas. Metoclopramida acelera la absorción del ciprofloxacino, de manera que las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan con mayor rapidez, pero no se ha observado ningún efecto sobre su biodisponibilidad. El uso conjunto de ciprofloxacino con duloxetina puede resultar en incremento del ABC y C_{max} de la última. Algo similar se ha observado con ropinirol, registrándose aumentos del 84% y 60% en estos parámetros. Aunque el tratamiento con ropinirol se toleró bien, la administración concomitante puede dar lugar a una posible interacción con ciprofloxacino, acompañada de efectos secundarios. El uso simultáneo de lidocaína más ciprofloxacino, reduce en 22% la depuración de la lidocaína administrada por vía intravenosa. No obstante que el tratamiento con lidocaína se ha tolerado bien, puede dar lugar a una interacción con ciprofloxacino, acompañada de efectos secundarios. **PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Hasta el momento no se han descrito efectos de carcinogénesis, mutagénesis o teratogénesis, ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral.

PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Hasta el momento no se han descrito efectos de carcinogénesis, mutagénesis o teratogénesis, ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral.

PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Hasta el momento no se han descrito efectos de carcinogénesis, mutagénesis o teratogénesis, ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral.

PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Hasta el momento no se han descrito efectos de carcinogénesis, mutagénesis o teratogénesis, ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral.

PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Hasta el momento no se han descrito efectos de carcinogénesis, mutagénesis o teratogénesis, ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral.

PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Hasta el momento no se han descrito efectos de carcinogénesis, mutagénesis o teratogénesis, ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral.

PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Hasta el momento no se han descrito efectos de carcinogénesis, mutagénesis o teratogénesis, ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral.

PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Hasta el momento no se han descrito efectos de carcinogénesis, mutagénesis o teratogénesis, ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral.

PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Hasta el momento no se han descrito efectos de carcinogénesis, mutagénesis o teratogénesis, ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral.

PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Hasta el momento no se han descrito efectos de carcinogénesis, mutagénesis o teratogénesis, ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral.

PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Hasta el momento no se han descrito efectos de carcinogénesis, mutagénesis o teratogénesis, ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral.

PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Hasta el momento no se han descrito efectos de carcinogénesis, mutagénesis o teratogénesis, ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral.

PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Hasta el momento no se han descrito efectos de carcinogénesis, mutagénesis o teratogénesis, ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral.

PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Hasta el momento no se han descrito efectos de carcinogénesis, mutagénesis o teratogénesis, ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral.

PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Hasta el momento no se han descrito efectos de carcinogénesis, mutagénesis o teratogénesis, ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral.

Aztrogecin

Azitromicina

Un jonrón
contra la infección

Aztrogecin macrólido indicado en el tratamiento de **infecciones respiratorias superiores**:¹

- Faringitis
- Amigdalitis

Excelente actividad bactericida:¹

- *Streptococcus pyogenes*
- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella catarrhalis*



Aztrogecin para pacientes con alergia a betalactámicos¹

Aztrogecin mejora el apego del paciente al tratamiento^{1,2}

Aztrogecin asegura el éxito terapéutico^{1,2}

Presentaciones:

Caja con 3 tabletas de 500 mg
Suspensión 200 mg / 5 ml

Reg. No. 359M2002.SSA.IV



Reg. No. 451M2002.SSA.IV

**Agradable
sabor cereza**

Para pacientes
pediátricos





Flucogrel®

Flujo continuo

NUEVO

- **Antiagregante plaquetario**
- En el **manejo y prevención** de eventos **aterotrombóticos**



Flucogrel®

Clopidogrel
14 Tabletas de 75 mg

FLUC-01A-12

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 Hugco 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

3

Volumen 31
mayo-junio, 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

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.

1er Congreso
Interamericano
para la acreditación de
Laboratorios Clínicos,
Bancos de Sangre y Células
Progenitoras Hematopoyéticas

13 y 14 de agosto, 2015
Sede: Expo Reforma, Cd. de México

Asista al primer evento que se realiza en América y conozca sobre la norma ISO 15189 y los temas relacionados.

Conozca las herramientas para aumentar su competencia técnica y su confiabilidad.

Contaremos con ponentes internacionales de países como Australia, Canadá, Francia, entre otros.

Invitados Especiales:

- La Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura, UNESCO
- Federación Internacional de Química Clínica de la Organización Internacional de Normalización del Comité Europeo de Normalización de las actividades relacionadas con las ciencias de laboratorio clínico.
- Dr. Xavier Fuentes Arderiu
- Organización Mundial de la Salud
- Organización Panamericana

¡Participe como Patrocinador en la zona de exposición!

Mayores informes y REGISTROS :

Contactema:

Teléfonos directos: 01 (55) 5047 4903 / 5047 4902

Conmutador: 01 (55) 9148 4300 ext. 4935 / 4936

LSC: 01 800 022 29 78 ext. 4935 / 4936

Correo electrónico: ivan.villegas@ema.org.mx

www.ema.org.mx

 Twitter: [ema_ac](https://twitter.com/ema_ac)

 Facebook: [ema.org.mx](https://www.facebook.com/ema.org.mx)

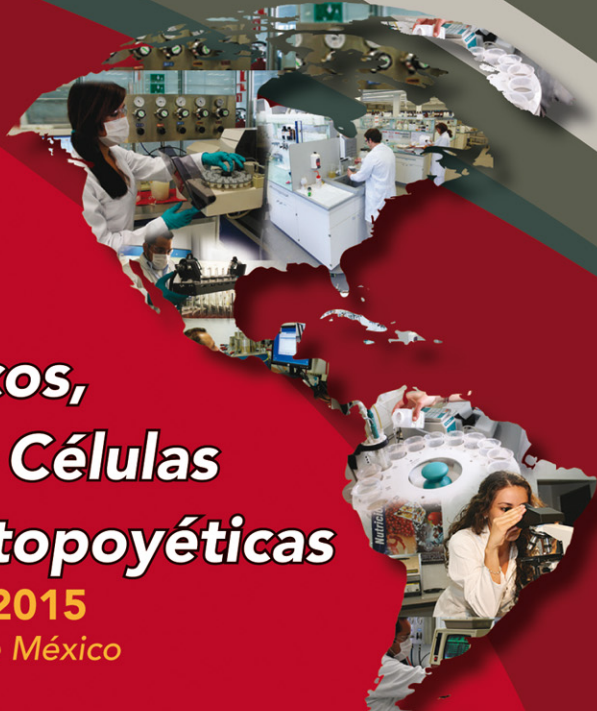
Cuotas de recuperación

Costos más IVA y por persona

Hasta el 15 de Mayo
\$ 2,000.00

del 16 de Mayo al 10 de Agosto
\$ 2,500.00

Pago en sitio
\$ 3,000.00



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.¹
 - Adultos mayores.¹
- Ha demostrado seguridad y eficacia en:
 - Faringoamigdalitis.²
- Infecciones gastrointestinales.³
- Primera elección en infecciones urinarias durante el embarazo y la lactancia.⁴

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®

Vontrol®

Clorhidrato de Difenidol

VONTROL® Difenidol Inyectable. **INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA IPP-R FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:** Cada inyectable contiene: Clorhidrato de difenidol, equivalente a...40 mg de difenidol base. Vehículo cbp...2 ml. **INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Prevención y control de náuseas y vómito. VONTROL está indicado para prevenir y controlar náuseas y vómitos causados por enfermedades que afectan riñones, hígado, vesícula biliar y tracto gastrointestinal; alteraciones laberínticas, neoplasias malignas, radioterapia, agentes emetizantes (medicamentos, intoxicación alimenticia), estudios postquirúrgicos, enfermedad del movimiento. **Prevención y control del vértigo.** VONTROL está indicado para la prevención y control del vértigo periférico como el de la enfermedad de Ménière, laberintitis, otitis media, cirugía del oído medio e interno, trauma al aparato vestibular. VONTROL puede ser útil para el control del vértigo central en casos como: insuficiencia de la arteria basilar vertebral, ciertos accidentes cerebro-vasculares y sus secuelas, y trauma que involucre al sistema nervioso central. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al medicamento. La anuria es una contraindicación (ya que aproximadamente el 90% del medicamento se excreta en la orina; cuando disminuye el funcionamiento renal se puede acumular sistémicamente). Embarazo y Glaucoma. **PRECAUCIONES GENERALES:** La acción antiemética de difenidol puede enmascarar los signos de sobredosis de las drogas (por ejemplo, digital) o puede oscurecer el diagnóstico de condiciones tales como la obstrucción intestinal y tumores cerebrales. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Su uso durante el embarazo y la lactancia, debe ser cuidadosamente valorado, sopesando los beneficios potenciales del medicamento contra los posibles riesgos para la madre y el producto. El difenidol no está indicado en náusea y vómito del embarazo ya que no se ha establecido el valor terapéutico y la seguridad en esta indicación. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Se ha informado de alucinaciones auditivas y visuales, desorientación y confusión mental. Aunque raro, puede ocurrir adormecimiento, sobrestimulación, depresión, alteraciones del sueño, boca seca, irritación gastrointestinal (náuseas o indigestión) o visión borrosa. Algunas veces puede ocurrir mareo, rash cutáneo, malestar general y cefalea. Se ha reportado ligera ictericia de relación dudosa al uso de difenidol. En algunos pacientes se ha informado una caída leve, transitoria de la presión sistólica y diastólica hasta de 15-20 mmHg (aún dentro de límites normales) después del empleo parenteral de difenidol. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** El efecto antiemético de VONTROL puede enmascarar signos de sobredosis de medicamentos (por ejemplo digital) o puede oscurecer el diagnóstico de trastornos como obstrucción intestinal o tumor cerebral. VONTROL tiene una acción central débil de agente anticolinérgico semejante a cuando se han usado en el tratamiento, agentes como atropina y escopolamina. Estas reacciones pueden ocurrir dentro de los tres días posteriores al inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente al suspender el medicamento. Por tanto, VONTROL no puede usarse con medicamentos anticolinérgicos, ni en pacientes hipersensibles a estos productos. Se debe suspender el medicamento inmediatamente si tales síntomas ocurren. No debe indicarse la administración intravenosa a personas con antecedentes de taquicardia sinusal porque este procedimiento puede precipitar un ataque en tales pacientes. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios de toxicidad, teratogénesis y de reproducción no han demostrado alteraciones o efectos relacionados con el medicamento. **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** **Vía de administración:** Intravenosa, intramuscular. **Dosis para ADULTOS** en náuseas, vómito y vértigo: Inyección intramuscular. Aplicar 1 a 2 ml (20-40 mg) i.m. profunda. Si los síntomas persisten se puede aplicar otro ml una hora después. Posteriormente, aplicar 1 a 2 ml cada 4 horas si fuera necesario. Inyección intravenosa. (pacientes hospitalizados). Aplicar directamente en la venoclisis 1 ml (20 mg). Si los síntomas persisten, se puede aplicar otro ml una hora después. Posteriormente se deberá cambiar a la vía oral o intramuscular. La dosis total en 24 horas no deberá exceder de 300 mg. No se recomienda la administración subcutánea. Debe tenerse cuidado para evitar la infiltración subcutánea o perivascular. **NOTA.** VONTROL no se recomienda para niños menores de 6 meses de edad. No se recomienda la administración intravenosa o subcutánea a niños de cualquier edad. **Dosis PEDIATRICA** para náuseas y vómito: La dosis en niños se calcula mejor por peso corporal a 0.5 mg/kg de peso por vía intramuscular. Normalmente, en los niños no debe administrarse con una frecuencia menor de 4 horas. Sin embargo, si persisten los síntomas después de la primera dosis se puede repetir una dosis oral después de una hora. De ahí en adelante la dosis será administrada cada 4 horas según sea necesario. La dosis total en 24 horas no deberá exceder 3 mg/kg de peso intramuscular.

La tabla siguiente puede servir de guía para orientar la dosificación.

Peso	Solución Inyectable. Intramuscular. Inyección profunda
12 a 24 kg	1/4 a 1/2 ml (5-10 mg)
24 a 36 kg	1/2 a 3/4 ml (10-15 mg)
36 kg o más	3/4 a 1 ml (15-20 mg)

SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO): En caso de sobredosis, el paciente debe ser manejado de acuerdo a sus síntomas. El tratamiento es esencialmente de sostén con mantenimiento de la presión sanguínea y respiración, además de una observación cuidadosa. **PRESENTACIONES:** Caja con 2 ampollas de 2 ml (20 mg/ml) **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Su empleo durante el embarazo queda bajo responsabilidad del médico. No se administre en niños menores de dos años. © Marca registrada. Registros Nos.: 66976 SSA Hecho en México por: Laboratorios Pisa, S.A. de C.V. Calle 7 No. 1308 Zona Industrial Guadalajara, Jal. 44940. Para: Grimann, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11 Parque Industrial El

Cerrillo II Lerma, México 52000. **Distribuido en México por:** Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Sanfer® Hormona No. 2-A San Andrés Atoto, C.P. 53500. Naulcalpan de Juárez, México.

VONTROL® Difenidol Tabletas. **FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:** Cada tableta contiene: Clorhidrato de difenidol, equivalente a... 25 mg. de difenidol. Excipiente cbp 1 tableta. **INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Prevención y control de náuseas y vómito. VONTROL está indicado para prevenir y controlar náuseas y vómitos causados por enfermedades que afectan riñones, hígado, vesícula biliar y tracto gastrointestinal; alteraciones laberínticas, neoplasias malignas, radioterapia, agentes emetizantes (medicamentos, intoxicación alimenticia), estudios postquirúrgicos, enfermedad del movimiento. Prevención y control del vértigo. VONTROL está indicado para la prevención y control del vértigo periférico como el de la enfermedad de Ménière, laberintitis, otitis media, cirugía del oído medio e interno, trauma al aparato vestibular. VONTROL puede ser útil para el control del vértigo central en casos como: insuficiencia de la arteria basilar vertebral, ciertos accidentes cerebro-vasculares y sus secuelas, y trauma que involucre al sistema nervioso central. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al medicamento. La anuria es una contraindicación (ya que aproximadamente el 90% del medicamento se excreta en la orina; cuando disminuye el funcionamiento renal se puede acumular sistémicamente). Embarazo y Glaucoma. **PRECAUCIONES GENERALES:** La acción antiemética de difenidol puede enmascarar los signos de sobredosis de las drogas (por ejemplo, digital) o puede oscurecer el diagnóstico de condiciones tales como la obstrucción intestinal y tumores cerebrales. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Su uso durante el embarazo y la lactancia, debe ser cuidadosamente valorado, sopesando los beneficios potenciales del medicamento contra los posibles riesgos para la madre y el producto. El difenidol no está indicado en náusea y vómito del embarazo ya que no se ha establecido el valor terapéutico y la seguridad en esta indicación. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Se ha informado de alucinaciones auditivas y visuales, desorientación y confusión mental. Aunque raro, puede ocurrir adormecimiento, sobrestimulación, depresión, alteraciones del sueño, boca seca, irritación gastrointestinal (náuseas o indigestión) o visión borrosa. Algunas veces puede ocurrir mareo, rash cutáneo, malestar general y cefalea. Se ha reportado ligera ictericia de relación dudosa al uso de difenidol. En algunos pacientes se ha informado una caída leve, transitoria de la presión sistólica y diastólica hasta de 15-20 mmHg (aún dentro de límites normales) después del empleo parenteral de difenidol. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** El efecto antiemético de VONTROL puede enmascarar signos de sobredosis de medicamentos (por ejemplo digital) o puede oscurecer el diagnóstico de trastornos como obstrucción intestinal o tumor cerebral. VONTROL tiene una acción central débil de agente anticolinérgico semejante a cuando se han usado en el tratamiento, agentes como atropina y escopolamina. Estas reacciones pueden ocurrir dentro de los tres días posteriores al inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente al suspender el medicamento. Por tanto, VONTROL no puede usarse con medicamentos anticolinérgicos, ni en pacientes hipersensibles a estos productos. Se debe suspender el medicamento inmediatamente si tales síntomas ocurren. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios de toxicidad, teratogénesis y de reproducción no han demostrado alteraciones o efectos relacionados con el medicamento. **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** **Vía de administración:** Oral. **Dosis para ADULTOS** en náuseas, vómito y vértigo: La dosis inicial es de dos tabletas (50 mg) seguida de una o dos tabletas cada 4 horas. **Dosis PEDIATRICA** para náuseas y vómito: La dosis en niños se calcula mejor por peso corporal a 1 mg/kg de peso por vía oral. Normalmente, en los niños no debe administrarse con una frecuencia menor de 4 horas. Sin embargo, si persisten los síntomas después de la primera dosis se puede repetir una dosis oral después de una hora. De ahí en adelante la dosis será administrada cada 4 horas según sea necesario. La dosis total en 24 horas no deberá exceder de 5 mg/kg de peso por vía oral. **SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** En caso de sobredosis, el paciente debe ser manejado de acuerdo a sus síntomas. El tratamiento es esencialmente de sostén con mantenimiento de la presión sanguínea y respiración, además de una observación cuidadosa. Con una sobredosis oral, está indicado el lavado gástrico dependiendo de la cantidad de sobredosis y la naturaleza de los síntomas. **PRESENTACIONES:** Caja con 30 y 25 tabletas de 25 mg en envase de burbuja. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Su empleo durante el embarazo queda bajo responsabilidad del médico. No se administre en niños menores de dos años. © Marca registrada. Registro No. 66975 SSA. Hecho en México por: Grimann, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11 Parque Industrial El Cerrillo II Lerma, México 52000. **Distribuido por:** Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Sanfer® Hormona No. 2-A San Andrés Atoto, C.P. 53500 Naulcalpan de Juárez, México.

REFERENCIAS:

1. Takeda N, et al. Neuropharmacological mechanisms of emesis, I-II. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1995;17(9):589-590.
2. Hernández J, et al. Development of an HPLC method for determination of diphenidol in plasma and its application in an oral multi-dose bioequivalence study in healthy female mexican population. *J of Pharm and Biomed Analysis* 2005;38:746-750.
3. Smoot AC. Symptomatic treatment with Diphenidol. *Labyrinthine vértigo* 1965;234-237.

Núm de entrada 1333002020772



INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA IPP-R. STADIUM® Dextetoprofeno. Tabletas. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION: Cada tableta contiene: Dextetoprofeno trometamol equivalente a 12.5 mg de dextetoprofeno. Excipiente cbp 1 tableta. **INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Analgésico no narcótico. STADIUM® está indicado en el tratamiento sintomático del dolor agudo de diversa etiología. **CONTRAINDICACIONES:** STADIUM® no debe administrarse en casos de: hipersensibilidad a dextetoprofeno y a cualquier otro AINE, pacientes con úlcera gastrointestinal, enfermedad de Crohn, trastornos hemorrágicos y de la coagulación o si están tomando anticoagulantes; asma, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal moderada a severa, insuficiencia hepática grave, embarazo y lactancia, menores de 18 años. **PRECAUCIONES GENERALES:** La seguridad en niños no ha sido establecida. STADIUM® puede producir lesiones en la mucosa gastrointestinal y dar lugar a sangrados. Los pacientes ancianos están más predispuestos a sufrir sangrado gastrointestinal y/o perforación, que a menudo son dosis dependientes, y pueden presentarse sin síntomas o sin historia previa en cualquier momento del tratamiento. En caso de sangrado gastrointestinal o ulceración, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato. Efectos renales: STADIUM® debe utilizarse con precaución en pacientes con distensión renal moderada a severa, y en sujetos que predispongan a la retención de líquidos, que reciban diuréticos, o con predisposición a la hipovolemia. Otras alteraciones: Se han reportado casos aislados de anafilaxia y edema facial. Al igual que con otros AINES podría presentarse meningitis aséptica, la cual podría ocurrir en pacientes con Lúpus Eritematoso Sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo; reacciones hematológicas (púrpura, anemia aplásica y/o hemolítica) y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular. Puede producir efectos débiles a moderados sobre la capacidad de conducción de vehículos o de utilizar maquinaria, debido a la posibilidad de aparición de vértigo o somnolencia. Advertencias: STADIUM® no debe utilizarse en combinación con otros AINES. Pacientes ancianos, mayores de 65 años. Como sucede con todos los AINES el riesgo de efectos secundarios en pacientes ancianos es mayor. Se recomienda utilizar la dosis de 50 mg/día, dado que la vida media en plasma es más prolongada y la depuración plasmática menor. El uso concomitante con heparina de bajo peso molecular no mostró efectos en la coagulación; sin embargo, los pacientes que reciban adicionalmente otra terapia que interfiera con la hemostasia deberán ser vigilados. **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO, DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** STADIUM® no debe administrarse durante el embarazo y la lactancia. Los AINES pueden bloquear las contracciones uterinas y retardar el parto. Pueden inducir constricción intrauterina o cierre del conducto arterioso conduciendo a la hipertensión pulmonar neonatal y a la insuficiencia respiratoria. Los AINES pueden deprimir la función plaquetaria fetal e inhibir la función renal del feto, resultando en una oligohidramnios y anuria fetal. Se desconoce si el dextetoprofeno es excretado en la leche materna. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Los eventos reportados se clasifican de acuerdo a su frecuencia. Frecuentes (1 a 10%): náusea, vómito, dolor abdominal, y diarrea. Poco frecuentes (0.1 a 1%): cefalea, mareo, trastornos del sueño, ansiedad, vértigo, tinnitus, estreñimiento, sequedad de boca, erupción cutánea, prurito, hipotensión, visión borrosa, fatiga, palpitaciones, flatulencia y gastritis. Raras (0.01 a 0.1%): parestesias, edema periférico, úlcera péptica, melena, anorexia, urticaria, trastornos menstruales y prostáticos. Reportes aislados (<0.01%): neutropenia, trombocitopenia, taquicardia, broncoespasmo y reacciones de fotosensibilidad. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** Asociaciones no recomendables: usado con otros AINES, se incrementa el riesgo de hemorragia gastrointestinal por efecto sinérgico. Con anticoagulantes orales y dosis profiláctica de heparina parenteral, se incrementa el riesgo de sangrado y el daño a la mucosa gastrointestinal. Los AINES incrementan los niveles hemáticos de litio por lo que se requiere un monitoreo cuidadoso al inicio del tratamiento. Dosis altas de matotrexate (≥15 mg/semana) incrementan la hematotoxicidad por una disminución en la depuración renal. Puede incrementar los efectos tóxicos de las hidantoínas y sulfonamidas. Combinaciones que requieren precaución: El uso combinado de AINES con IECA y diuréticos, se asocia a riesgo de insuficiencia renal y pueden disminuir su acción antihipertensiva. Con pentoxifilina y zidovudina aumenta el riesgo de sangrado. Con sulfonilureas puede aumentar el efecto hipoglucemiante. Asociaciones que deben tomarse en cuenta: β-bloqueadores asociados con AINES pueden disminuir su acción antihipertensiva; Probenecid puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dextetoprofeno; con ciclosporina puede presentarse nefrotoxicidad; con trombolíticos se incrementa el riesgo de sangrado; con glucósidos cardíacos puede incrementar las concentraciones de glucósidos en plasma. En animales, el uso de dosis altas de quinolonas con AINES puede incrementar el riesgo de desarrollar convulsiones. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** En animales, las secuelas sobre el feto se manifestaron con dosis altas. STADIUM® puede bloquear las contracciones uterinas y retardar el parto. Puede inducir constricción intrauterina o cierre del conducto arterioso, conduciendo a la HTA neonatal y a la insuficiencia respiratoria. **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** Stadium® Tabletas. Dosis: 1 tableta de 25 mg cada 6-8 horas sin exceder la dosis diaria de 75 mg. Si es necesario se puede administrar una segunda tableta 1 hora después de la primera toma. En ancianos (>65 años) se recomienda 1/2 tableta (12.5 mg) cada 6 horas, es decir 50 mg como dosis total diaria. No debe administrarse a niños menores de 18 años. **SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** En caso de ingestión accidental o excesiva, debe instituirse de inmediato el tratamiento sintomático y el lavado gástrico, si éste es requerido. El dextetoprofeno es dializable. **PRESENTACIONES:** Caja con 20 tabletas de 12.5 mg. Caja con 10 ó 20 tabletas de 25 mg. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Su venta requiere receta médica. No se use en el embarazo, lactancia, ni en niños menores de 18 años. No se deje al alcance de los niños. ©MARCAS REGISTRADAS. Reg. Núm. 506M2002 SSA IV. Hecho en Italia por: A. Menarini Manufacturing Logistics and Services S.R.L. Via Campo Di Pile- 67100, L'Aquila (AQ), Italia. **Acondicionado por:** Grimann, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11, Parque Industrial El Cerrillo II, C.P. 52000, Lerma, México. **Distribuido por:** Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Hormona No. 2-A, San Andrés Atoto, C.P. 53500, Naulcalpan de Juárez, México.

REFERENCIAS: 1.- Pinteiro M, Puigventos F. Dextetoprofeno trometamol en dolor de moderado a intenso. Modelo de informe de evaluación, programa madre. Versión No. 3.0, Sept. 2005. 2.- Porta Sánchez A, Rabuñal Álvarez M. Dextetoprofeno Trometamol. Madrid: CHU. Juan Canalejo; 2007. 3.- Sánchez-Carpena J, Domínguez-Hervella F, García I, et al. Dextetoprofeno intravenoso frente a metemazol seguidos de tratamiento oral en cólico renal agudo. Annual Scientific Meeting. Glasgow: The Pain Society; 2003:26-29. 4.- Durán E, Benito C. Dextetoprofeno IM/IV. Madrid: Hospital G.U. Gregorio Marañón; 2004.

sanfer®

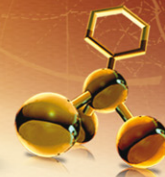
sanfer®



EN PROCESOS DOLOROSOS DE DIVERSA ETIOLOGÍA

Stadium

Dexketoprofeno trometamol



ANALGESIA PURA DE GRAN VALOR

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

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

Estudios comparativos muestran superioridad de



Vs. KETOROLACO

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



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

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

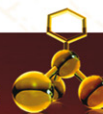
RÁPIDO
inicio de acción



EXCELENCIA ANALGÉSICA



SÓLO EL ENANTIÓMERO PURO



100% ACTIVO

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 ^(1,2)



Seguro y confiable
Vontrol® no causa sedación ⁽³⁾



sanfer®



Neuroflax®

Cobamamida / Tiocolchicósido

Relajación y Analgesia en movimiento

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

con **Doble acción**

Miorrelajante³
(Tiocolchicósido)



Antineurítica³
(Cobamamida)

En **contracturas musculares agudas o crónicas**¹

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

Neuroflax®
Cobamamida / Tiocolchicósido

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

Ofrece:

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



Neuroflax®

Cobamamida / Tiocolchicósido

Información para Prescribir Reducida. Neuroflax® Cobamamida/Tiocolchicósido. Solución.

Forma farmacéutica y formulación: Solución. El frasco ampula con liofilizado contiene: Cobamamida 20 mg. Excipiente c.b.p. La ampolleta con diluyente contiene: Tiocolchicósido 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, lumboartrosis, algias cervicales y cervicobraquiales, síndromes radicales, cruralgias, mialgias, algias postfractura, traumatismos diversos y contracturas musculares.

Contraindicaciones: • Hipersensibilidad conocida al tiocolchicósido o a cualquiera de los componentes de la fórmula. • Embarazo y lactancia. • Sujetos con antecedentes alérgicos (asma, eccema). • Reacciones vasovagales previas, debidas a la administración de tiocolchicósido. • Hipersensibilidad conocida a la colchicina, o a sus derivados.

Precauciones generales: El tiocolchicósido puede precipitar crisis epilépticas en pacientes con epilepsia, o en aquellos que están en riesgo de presentar crisis epilépticas (ver Reacciones secundarias y adversas). Por posible desarrollo de reacciones vasovagales (hipotensión, bradicardia, sudoración, palidez, pérdida momentánea de la conciencia o síncope), el paciente debe ser monitorizado después de la inyección (ver Reacciones secundarias y adversas). No existen datos del efecto de Neuroflax® sobre la conducción de vehículos y la operación de maquinaria. Los estudios clínicos concluyeron que el tiocolchicósido no tiene efecto sobre el rendimiento psicomotor. Sin embargo, se han reportado algunos casos de somnolencia. Esto debe considerarse cuando se administre a personas que conducen vehículos y operan maquinaria.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia: Se ha evidenciado toxicidad reproductiva del tiocolchicósido en estudios realizados en animales. En humanos, no hay suficientes datos clínicos para evaluar la seguridad de su uso en el embarazo. Por lo tanto, no se conoce el posible daño que el medicamento pueda hacer al embrión y al feto. En consecuencia, Neuroflax® no deberá usarse durante el embarazo (ver sección de Contraindicaciones). Dado que el tiocolchicósido pasa a la leche materna, Neuroflax® está contraindicado en el periodo de lactación.

Reacciones secundarias y adversas: La administración de este producto puede asociarse a: • Reacciones inmunológicas: reacciones anafilácticas, como prurito, urticaria y edema angioneurótico; choque anafiláctico después de inyección intramuscular; • Sistema nervioso: somnolencia; síncope vasovagal, que generalmente ocurre en los minutos siguientes a la inyección intramuscular del tiocolchicósido; • Diarrea, gastralgia, náusea, vómito; • Reacciones cutáneas alérgicas; • Dermatitis acneiforme; • 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 tiocolchicósido está libre de potencial mutagénico cuando se usa a las dosis terapéuticas. Se encontró un efecto teratogénico y toxicidad perinatal del tiocolchicósido a dosis altas. No existe evidencia de efectos teratogénicos del tiocolchicósido a dosis de hasta 3 mg/kg/día. El tiocolchicósido no indujo efectos adversos en la fertilidad, a pesar de la actividad aneugénica de su metabolito.

Dosis y vía de administración: Instrucciones de aplicación. Con jeringa y aguja esterilizadas, nuevas, introduzca el contenido de la ampolleta en el frasco ampula 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 ampula cada 12 horas, durante 3 días, por vía intramuscular profunda. Tratamiento de sostén: un frasco ampula cada 24 horas, por vía intramuscular profunda, hasta la desaparición de la sintomatología. En ciáticas 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 tiocolchicósido. En caso de haber sobredosisación, se recomienda supervisión médica y medidas sintomáticas.

Presentaciones: Caja con 1 frasco ampula con liofilizado y 1 ampolleta con diluyente. Caja con 3 frascos ampula 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 trasparente, 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, Naucalpan de Juárez, México.

Número de registro del medicamento ante la secretaría: Reg. No. 121M79 SSA IV

Referencias:

1. Umarkar AR, Bavaskar SR, Yewale PN. Thiocolchicoside as a muscle relaxant: A review. Int J Pharm Bio Sci. 2011;1(3):364-371. 2. Tuzun F, Unalan H, Oner N, et al. Multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of thiocolchicoside in acute low back pain. Joint Bone Spine. Sep 2003;70(5):356-361 3. Sanofi-Aventis. IPP: Neuroflax. In: COFEPRIS, ed. México: Vademecum IPE (121M79, SSA IV); 2013 4. Lahoti G. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of aceclofenac + paracetamol + thiocolchicoside (acenac-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 thiocolchicoside and tizanidine in patients with acute low back pain. Int J Clin Pract. Jul 2005;59(7):764-770.

Núm. de entrada: 143300202C2148



sanfer®

Omuro®

Bromuro de otilonio

Triple mecanismo de acción

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



Rápido control DEL DOLOR
Y MALESTAR ABDOMINAL^{1,2}



Excelente perfil de seguridad
Y BUENA TOLERABILIDAD^{1,2}



Omuro® Menor incidencia de recaídas
POST TRATAMIENTO^{1,2}



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 musculotropa, 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⁺⁺ en las células, como de la liberación de Ca⁺⁺ 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 isulares 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 Atlix, C.P. 53500, Naucaupan de Juárez, Edo. de México. Sanfer® Reg. No. 112M2008 SSA IV. Clave IPP-A:



Posología



Tomas al día

El modulador del metabolismo hepático

Abrixone®

Metadoxina



Potente **acción antioxidante** que neutraliza radicales libres.¹



Efecto antifibrótico al **inhibir la síntesis de TNF- α y Colágeno**.¹



Previene el deterioro que ocurre en la enfermedad hepática en etapa temprana.¹



Normaliza niveles de ATP en el hígado.¹



Restablece el balance NAD/NADH lo que favorece la eliminación más rápida del acetato.²

1. NOMBRE COMERCIAL: ABRIXONE. 2. NOMBRE GENERICO: METADOXINA. 3. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION: Cada Tableta contiene: Metadoxina 500 mg. Excipiente cnp 1 tableta. 4. INDICACIONES TERAPEUTICAS: ABRIXONE está indicado para el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica, también está indicado como coadyuvante en el tratamiento de las alteraciones metabólicas y estructurales del hígado, consiguientes a la intoxicación aguda y crónica por alcohol, en particular la degeneración grasa del hígado y la hepatitis alcohólica. ABRIXONE también está indicado para completar el esquema terapéutico para la supresión inicial y para el mantenimiento en abstinencia de los individuos alcohólicos. 5. FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS: La metadoxina es el ion par entre la piridoxina y el ácido pirrolidonorcarboxílico. Las sales del ácido pirrolidónico o pirrolidona carboxilatos, son fácilmente hidrolizadas en el organismo tomando el ácido cíclico disponible para procesos metabólicos. La metadoxina se encuentra fisiológicamente presente en varios tejidos del organismo, incluyendo el tejido nervioso y se obtiene de la dieta o a partir de la ciclización del ácido glutámico. La metadoxina antagoniza la peroxidación lipídica en las células hepáticas, restaurando el daño hepático resultante de la ingesta prolongada del alcohol y reduce el hígado graso en la hepatitis crónica. Además, la metadoxina actúa específicamente sobre los sistemas neurotransmisores involucrados en la intoxicación alcohólica, incrementando la liberación del GABA y de la acetilcolina. La metadoxina mejora el metabolismo del alcohol, reduciendo los niveles plasmáticos de etanol durante la ingesta de alcohol y mejora las alteraciones cognitivas, así como los principales síntomas psicológicos (agresividad, agitación, estado de ánimo y alteraciones de la conducta) debido al abuso ocasional o prolongado del alcohol. ABRIXONE reduce el tiempo de permanencia del alcohol en el organismo, disminuyendo así los efectos tóxicos sobre las células. La metadoxina también protege la estructura y función de la célula actuando sobre aquellos procesos bioquímicos que intervienen en el mantenimiento óptimo celular. ABRIXONE al disminuir el tiempo de desintoxicación en la intoxicación aguda con alcohol, previene y reduce las consecuencias hepáticas y neuropsíquicas de la ingesta habitual del alcohol. 6. CONTRAINDICACIONES: La metadoxina está contraindicada en aquellos pacientes que presentan hipersensibilidad a este fármaco o a cualquiera de los componentes de la fórmula. La metadoxina no deberá administrarse durante el embarazo y lactancia. 7. PRECAUCIONES GENERALES: Debido a que el producto contiene en su formulación metabisulfito de sodio, deberá considerarse la posibilidad de aparición de reacciones alérgicas (broncoespasmo) en pacientes susceptibles, particularmente en individuos asmáticos. 8. PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: A la fecha no se tienen reportes de que la metadoxina provoque alguna alteración durante el embarazo y/o la lactancia, sin embargo, como cualquier otro fármaco, su uso durante el embarazo quedará a criterio del médico valorando siempre los posibles riesgos contra los beneficios a obtener. 9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: A la fecha no se ha descrito reacciones secundarias y adversas con el uso de ABRIXONE tabletas, sin embargo, ocasionalmente pueden presentarse eventos adversos no específicos, como los que pueden ocurrir con cualquier medicamento (como trastornos gastrointestinales, rash cutáneo). 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO: En los enfermos de Parkinson tratados con L-dopa, la metadoxina puede antagonizar el efecto de ese fármaco. 11. ALTERACIONES DE PRUEBAS DE LABORATORIO: A la fecha no se han reportado alteraciones en las pruebas de laboratorio en pacientes tratados con ABRIXONE tabletas. 12. PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Al momento actual no se han reportado efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y de toxicología reproductiva con el uso de la metadoxina. 13. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION: La vía de administración de ABRIXONE tabletas es oral. En la intoxicación alcohólica aguda ABRIXONE se administra a razón de una tableta de 500 mg cada 12 horas durante 3 días. En la intoxicación alcohólica crónica en donde hay hepatopatías degenerativas como hígado graso o cirrosis, la administración será de una tableta cada 12 horas durante 30 días como mínimo, pudiendo prolongarse este esquema hasta por 90 días en función del estado del paciente. En la interrupción brusca del alcohol, se administra una tableta de 500 mg cada 12 horas durante un año. En estos casos, el médico podrá ordenar la suspensión del tratamiento antes de este periodo y cuando considere que el paciente ya no necesita más metadoxina. 14. SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTOS): A la fecha no se han reportado casos de sobredosificación con metadoxina, sin embargo en caso de que ocurriera se deberá monitorear estrechamente al paciente hasta su recuperación total. 15. PRESENTACION: Caja de cartón con 4 y 10 tabletas. 16. RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO: Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C. 17. LEYENDAS DE PROTECCION: No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. No se administre durante el embarazo y la lactancia. 18. NOMBRE DEL LABORATORIO: Hecho en México por: INDUSTRIAS QUIMICO FARMACEUTICAS AMERICANAS S.A. DE C.V. CIRCUITO CERRILLO II MZA. 1. LOTE 17, COL. PARQUE INDUSTRIAL LERMA, C.P. 52000, LERMA, MEXICO. Bajo licencia de EURODRUG LABORATORIES B.V. LAAN COPES VAN CATTENBURCH 74, 2585 GD, THE HAGUE, THE NETHERLANDS. Distribuido por EURODRUG LABORATORIES DE MEXICO, S.A. DE C.V. AV. ORIENTE 171, No. 296, LOCAL 13, AMPLIACION SAN JUAN DE ARAÇÓN, C.P. 07470, DELEG. GUSTAVO A. MADERO, DF, MEXICO 19. NUMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO: Reg. No. 473M2003 SSA IV

Referencias: 1. Feher J, Lengyel G. Un nuevo acercamiento a la terapia con medicamentos en la esteatohepatitis no alcohólica (NASH). The Journal of International Medical Research 2003; 31: 537-551. 2. Calabrese V, Bernardis E, Rizza V. Role of metadoxine in the control of the oxidative stress induced by acute and chronic ethanol intoxication. Boll. Soc. It. Biol. Sper. 1986; 60(LXII):1357-1363.

Medicina Interna

de México

Volumen 31, Núm. 3, mayo-junio, 2015



CONTENIDO

CONTENTS

EDITORIAL

- 231 ¿Electrónico o en papel? ¿O ambos?
Manuel Ramiro H

EDITORIAL

- 231 On line or printed? Or both?
Manuel Ramiro H

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 233 **Proteinuria en pacientes con nefropatía diabética y su asociación con síndrome de fragilidad**
Javier Loaiza-Félix, Saúl Huerta-Ramírez, César Iván Elizalde
- 241 **Correlación entre dosis acumulada de colistimetato intravenoso y nefrotoxicidad en pacientes hospitalizados**
Dushan Meza-Oviedo, Yisel Meza-Oviedo, Ofelia Rosales-Del Real, Ciro Marco Vinicio Porras-Méndez, Isaac Morones-Esquivel, Triana Gabriela Salgado-Muñoz, Luis Javier Castro-D'Franchis, Abraham Emilio Reyes-Jiménez, José Óscar Terán-González, Miguel Ángel Labastida-Bautista, Leonor Alba-Rangel, Perla Ríos-Villalba, Alfredo Victoria-Moreno
- 248 **Las concentraciones séricas de alfa₁-antitripsina se relacionan con el grado de obstrucción del flujo aéreo en pacientes con hepatopatía crónica libre de síndrome hepatopulmonar**
Elizabeth Rodríguez-Romero, Juan Antonio Suárez-Cuenca, Alberto Melchor-López, César Iván Elizalde-Barrera, David Dávila-Sosa, José Enrique Martínez-Hernández, Eduardo Gómez-Cortés, Rebeca Pérez-Cabeza de Vaca, Paul Mondragón-Terán, Nayeli Gabriela Jiménez-Saab
- 254 **Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes del Hospital Central Norte de Pemex con infección por VIH en tratamiento antirretroviral**
Ciro Marco V Porras-Méndez, A Emilio Reyes-Jiménez, José O Terán-González, Luis J Castro-D'Franchis
- 259 **Modificación de los índices psicométricos de los exámenes departamentales diseñados para la evaluación de los residentes de Medicina Interna del posgrado de la Facultad de Medicina, UNAM, en función de cinco o cuatro opciones de respuesta**
Perla Patricia Borrego-Mora, Marco Antonio Santana-Borrego
- 274 **Apego al tratamiento y control de los pacientes diabéticos en la comunidad**
Alejandra Amezcua-Macías, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber, Enrique Juan Díaz-Greene
- 281 **Factores de riesgo de muerte por enfermedad similar a la influenza en hospitales de México**
José Raymundo Rodríguez-Moctezuma, Adriana Bautista-Velázquez, Antonio Pineda-Carranza, Jesús Chacón-Sánchez, Jorge Jiménez-Luna, Luis Rafael López-Ocaña

ORIGINAL ARTICLES

- 233 **Proteinuria in patients with diabetic nephropathy and its association to fragility syndrome**
Javier Loaiza-Félix, Saúl Huerta-Ramírez, César Iván Elizalde
- 241 **Correlation between accumulated dosis of intravenous colistimethate and nephrotoxicity in hospitalized patients**
Dushan Meza-Oviedo, Yisel Meza-Oviedo, Ofelia Rosales-Del Real, Ciro Marco Vinicio Porras-Méndez, Isaac Morones-Esquivel, Triana Gabriela Salgado-Muñoz, Luis Javier Castro-D'Franchis, Abraham Emilio Reyes-Jiménez, José Óscar Terán-González, Miguel Ángel Labastida-Bautista, Leonor Alba-Rangel, Perla Ríos-Villalba, Alfredo Victoria-Moreno
- 248 **Serum leves of alpha₁-antitrypsin are related to degree of airflow obstruction in patients with chronic hepatopathy without hepatopulmonary syndrome**
Elizabeth Rodríguez-Romero, Juan Antonio Suárez-Cuenca, Alberto Melchor-López, César Iván Elizalde-Barrera, David Dávila-Sosa, José Enrique Martínez-Hernández, Eduardo Gómez-Cortés, Rebeca Pérez-Cabeza de Vaca, Paul Mondragón-Terán, Nayeli Gabriela Jiménez-Saab
- 254 **Prevalence of metabolic syndrome in patients of the North Central Hospital of Pemex with HIV-infection in antiretroviral treatment**
Ciro Marco V Porras-Méndez, A Emilio Reyes-Jiménez, José O Terán-González, Luis J Castro-D'Franchis
- 259 **Modification of psychometric indexes of departmental examinations designed to assess residents of Internal Medicine, Graduate School of Medicine, UNAM, according to five or four answer choices**
Perla Patricia Borrego-Mora, Marco Antonio Santana-Borrego
- 274 **Treatment adherence and control of diabetic patients at community**
Alejandra Amezcua-Macías, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber, Enrique Juan Díaz-Greene
- 281 **Risk factors of death due to influenza-like illness in Mexican hospitals**
José Raymundo Rodríguez-Moctezuma, Adriana Bautista-Velázquez, Antonio Pineda-Carranza, Jesús Chacón-Sánchez, Jorge Jiménez-Luna, Luis Rafael López-Ocaña



ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 289 **Síndromes pleuropulmonares: de la fisiología a la neumología**
José Carlos Herrera-García, Rubén Sánchez-Pérez
- 296 **Glucosa y riñón: ruptura del paradigma**
Alejandra Alarcón-Sotelo, Azucena Espinosa-Sevilla, Enrique Díaz-Greene, Federico L. Rodríguez-Weber
- 301 **Papel actual de empagliflozina en el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 2: de la investigación preclínica a los estudios fase III**
Roopa Mehta, Paloma Almeda-Valdés, Sonia Citlali Juárez-Comboni, Jorge Yamamoto-Cuevas

CASOS CLÍNICOS

- 310 **Neumocistosis y neumotórax**
Jorge Adán Alegría-Baños, Nancy Elizabeth Márquez-Benavides, Claudia Vázquez-Zamora, Ariel Estrada-Aguilera, Eurídice Robles-Pérez, José Manuel Conde-Mercado
- 324 **Vasculitis y sus manifestaciones neurológicas**
Carlos Francisco Pérez-Beltrán, María Julia Garza-Zúñiga, Jorge Osvaldo Isaías-Camacho, Víctor Andrade-Carmona, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico L. Rodríguez-Weber
- 337 **Taponamiento pericárdico idiopático**
Ana del Carmen García-González, Pamela Orozco-Olguín, Jorge Félix-Bullman, Federico Rodríguez-Weber, Enrique Díaz-Greene
- 343 **Empiema por *Serratia marcescens* en paciente con neumonectomía**
Raúl Carrillo-Esper, Carlos Alberto Peña-Pérez, Teresa de la Torre-León, José Martín Meza-Márquez, Oscar Iván Flores-Rivera, Adriana Denise Zepeda-Mendoza
- 347 **Pericarditis y mediastinitis infecciosa secundaria a infección por VIH**
Gabriela Vicente-Flores, María Isabel Azcona-Cruz, Ribani Ramírez y Ayala, Sonia Jiménez-González

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 351 **Autores judeoconversos en la Ciudad de México**
Martha Eugenia Rodríguez
- 353 **La Maleta Mexicana**
Manuel Ramiro H

REVIEW ARTICLES

- 289 **Pleuropulmonary syndromes: from physiology to pneumology**
José Carlos Herrera-García, Rubén Sánchez-Pérez
- 296 **Glucose and kidney: rupture of paradigm**
Alejandra Alarcón-Sotelo, Azucena Espinosa-Sevilla, Enrique Díaz-Greene, Federico L. Rodríguez-Weber
- 301 **Current role of empagliflozin in the glycemic control of patients with type 2 diabetes: from preclinical investigation to phase III studies**
Roopa Mehta, Paloma Almeda-Valdés, Sonia Citlali Juárez-Comboni, Jorge Yamamoto-Cuevas

CLINICAL CASES

- 310 **Pneumocystosis and pneumothorax**
Jorge Adán Alegría-Baños, Nancy Elizabeth Márquez-Benavides, Claudia Vázquez-Zamora, Ariel Estrada-Aguilera, Eurídice Robles-Pérez, José Manuel Conde-Mercado
- 324 **Vasculitis and its neurological manifestations**
Carlos Francisco Pérez-Beltrán, María Julia Garza-Zúñiga, Jorge Osvaldo Isaías-Camacho, Víctor Andrade-Carmona, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico L. Rodríguez-Weber
- 337 **Idiopathic pericardial tamponade**
Ana del Carmen García-González, Pamela Orozco-Olguín, Jorge Félix-Bullman, Federico Rodríguez-Weber, Enrique Díaz-Greene
- 343 **Empyema due to *Serratia marcescens* in a patient with pneumonectomy**
Raúl Carrillo-Esper, Carlos Alberto Peña-Pérez, Teresa de la Torre-León, José Martín Meza-Márquez, Oscar Iván Flores-Rivera, Adriana Denise Zepeda-Mendoza
- 347 **Pericarditis and infectious mediastinitis secondary to HIV-infection**
Gabriela Vicente-Flores, María Isabel Azcona-Cruz, Ribani Ramírez y Ayala, Sonia Jiménez-González

THE INTERNIST'S CORNER

- 351 **Autores judeoconversos en la Ciudad de México**
Martha Eugenia Rodríguez
- 353 **La Maleta Mexicana**
Manuel Ramiro H

¡Nuevo!

Ciproflo^x DM

Difusión matricial controlada



Primera opción en infecciones de vías urinarias,
no complicadas y complicadas.

1 VEZ AL DÍA
Ciproflo^x DM
Sólo se administra
a razón de
500 mg ó 1 gr

**Con el respaldo
de la marca más prescrita,
sinónimo de eficacia
y seguridad.**



Senovital®

Control a largo plazo

Senovital es un antagonista selectivo de los receptores de leucotrienos en el tracto respiratorio.

Diversos estudios han demostrado que Montelukast previene la agudización de los cuadros asmáticos a largo plazo.



Indicaciones:

- 1** Asma crónica
 - Alérgica
- 2** Rinitis alérgica
 - Estacional
 - Perenne
- 3** Prevención de la broncoconstricción inducida por el ejercicio



¿Electrónico o en papel? ¿O ambos?

Manuel Ramiro H

Editor

Dos lecturas recientes hicieron que volviera a reflexionar sobre la aparente batalla existente entre el formato electrónico y el formato físico en papel, mucho se ha dicho al respecto y hace unos años se daba por descontado que el libro en formato tradicional desaparecería para dejar su lugar al e book libro; lo que no ha sucedido a pesar de la crisis editorial que se vive prácticamente a nivel internacional.

La primera lectura es una nota de Markus Dohle (El País 2 de Mayo 2015), responsable de uno de los grupos editoriales más grandes del mundo, Random-House, que a últimas fechas ha adquirido Mondadori y Peguin y que en español es ahora propietaria de Santillana (y todos los sellos del grupo PRISA), en la nota se refiere al libro físico con entusiasmo, refiriéndose a un incremento considerable en sus ventas lo que ha conducido a una mayor publicación en títulos y tirajes, comenta también el incremento de las publicaciones electrónicas y las dificultades que la piratería ocasiona. Concluye diciendo que en su opinión el libro de papel tiene su existencia asegurada por lo menos los próximos 100 años, comenta que las dificultades del libro publicado en español son mayores pero que hay cambios positivos que le hacen ser optimista.

La otra lectura la hice en un maravilloso libro *The Library. A world history*, de James W P Campbell y Will Pryce, revisa las bibliotecas más famosas del mundo con fotografías maravillosas, de las bibliotecas mexicanas aparece la Palafoxiana en Puebla y la Biblioteca Vasconcelos en la Ciudad de México, de la primera resalta la im-

portancia de la guarda y cuidado de obras muy importantes, a ello se refiere también al respecto de muchas bibliotecas contemporáneas a la extraordinaria biblioteca poblana. Campbell y Price resaltan cómo estos sitios constituyen un remanso no sólo para los estudiosos experimentados sino también para los lectores comunes y corrientes. En cuanto a la biblioteca Vasconcelos se refiere a la búsqueda de la reunión de y quizá fusión de diferentes formatos para el estudio y la lectura un fenómeno en el que ven un nuevo espacio, la convivencia del libro en papel y el libro electrónico al servicio del lector. Resulta satisfactorio que en un libro tan bonito y quizá tan importante, las bibliotecas mexicanas estén representadas en diversos formatos lo que no aparece para ningún otro país latinoamericano. Resulta también muy sorprendente que en este momento (el libro es inglés, hecho en China y publicado en 2013) se están construyendo grandes bibliotecas en China, en Suecia, en Noruega; quizá dando a entender que sigue existiendo la necesidad de sitios para la guarda, difusión y lectura de libros, aunque seguramente serán diferentes.

Lo que parece indispensable es que exista una mayor necesidad de difusión de la lectura, de la creación de libros, de edición de los mismos y de su difusión. Necesitamos leer más que todos leamos más, para ello es necesario un esfuerzo multidireccional, de la industria editorial, de las autoridades educativas y de la sociedad en general.

Con respecto al tipo de literatura de la que forma parte *Medicina Interna de México*, la discusión



parece menos polarizada, porque desde luego el formato electrónico tiene un mayor espacio. Sin embargo, hay diversos puntos sobre las características de nuestra revista y de otras publicaciones similares, tanto en México como en otros países. Algunas que dan particularidad a estas revistas son: tienen muchos lectores que no se dedican a publicar, o cuando menos no sólo a publicar, y que continúan prefiriendo la lectura en papel; afortunadamente existe una mayor voluntad por publicar, los autores son más numerosos, muchas veces por el deseo de difundir

su labor, aunque publicar acarrea además de un prestigio algunas ganancias que en ocasiones es indispensable para continuar sus labores. Una dificultad que tienen prácticamente todas las revistas es el financiamiento, publicarlas acarrea diversas dificultades que se intentan vencer de diversas formas. Lo que parece indispensable es que todas las revistas debemos buscar más lectores, tanto del grupo que utilizan sus contenidos para mantenerse vigentes en su conocimiento, como los que la utilizan como parte de su trabajo de investigación.

nuevo

RaaS®

Telmisartán

El antihipertensivo con beneficios metabólicos



1 toma al día

Línea *cardiometabólica*



RaaS® (Telmisartán) Tabletas. **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Cada TABLETA contiene: Telmisartán 40 y 80 mg. Excipiente, c.b.p. 1 tableta. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Tratamiento de la hipertensión arterial esencial. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del medicamento. Durante el embarazo y la lactancia. En sujetos con patología obstructiva de las vías biliares y en casos de insuficiencia hepática severa. **PRECAUCIONES GENERALES:** En los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o con estenosis de la arteria de un riñón funcional que son tratados con medicamentos que afectan al sistema de la renina-angiotensina-aldosterona existe el riesgo de hipotensión arterial severa e insuficiencia renal. Se recomienda monitoreo continuo de las concentraciones plasmáticas del potasio y de la creatinina cuando se administre Telmisartán a pacientes con insuficiencia renal. No existe experiencia con el uso del medicamento en pacientes con trasplante renal reciente. Telmisartán debe ser usado con extremo cuidado en pacientes quienes exhiben signos de hipotensión. Hay un incremento en el riesgo de hipotensión sintomática en la depleción de sales como sodio o volumen intravascular, especialmente después de la primera dosis. Debe ser corregida la depleción de volumen previo a la administración de Telmisartán; Telmisartán debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal que es críticamente dependiente del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA) (Ej. en pacientes con falla cardíaca congestiva severa o con una enfermedad renal subyacente, inclusive estenosis de la arteria renal). el tratamiento con medicamentos que afectan este sistema, se ha asociado con hipotensión aguda, hiperozoemia, oliguria y en raras ocasiones con insuficiencia renal aguda; Deberá tenerse precaución cuando se administren concomitantemente Telmisartán con diuréticos ahorradores de potasio, de complementos con potasio, con sustitutos de la sal que contienen potasio o de otros medicamentos que aumenten las concentraciones de potasio (heparina, etcétera) porque pueden dar lugar a un aumento en las concentraciones del potasio sérico; Telmisartán deberá ser utilizado con precaución en los pacientes con patología obstructiva de las vías biliares o con insuficiencia hepática, ya que Telmisartán es eliminado principalmente con la bile y, por lo tanto, se espera que tengan disminución en su eliminación, incrementado significativamente las concentraciones plasmáticas de Telmisartán comparados con los pacientes con función hepática normal. Así es que, en pacientes con insuficiencia hepática la terapia se iniciará con dosis reducidas, luego entonces se ajustará la dosis hasta alcanzar las metas clínicas; Los pacientes con aldosteronismo primario generalmente no responden a tratamientos antihipertensivos que actúan mediante inhibición del sistema renina-angiotensina, por lo que este medicamento no es recomendable en estos casos; Se recomiendan precauciones especiales en pacientes con estenosis aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrofica obstructiva, como ocurre con otros vasodilatadores, con estos patologías; Puede ocurrir hipocalcemia durante tratamientos con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, especialmente en casos de insuficiencia renal y/o cardíaca. Es recomendable el monitoreo de las concentraciones séricas de potasio en los pacientes en riesgo; Como ocurre con otros tratamientos antihipertensivos, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica puede resultar en un infarto del miocardio o en enfermedad cerebral vascular (ECV); A pesar de Telmisartán es eficaz en la reducción de la presión arterial en pacientes de raza negra (una población de renina baja), generalmente hay una menor respuesta antihipertensiva en comparación con otros grupos étnicos. Una mayor proporción de pacientes de raza negra alcanzarán las metas de presión arterial cuando se combinan antagonistas de la angiotensina II con un diurético; No se han realizado estudios acerca de la habilidad para el manejo de vehículos o maquinaria; sin embargo, se debe tener en cuenta que puede suceder mareo o somnolencia como resultado de una terapia antihipertensiva. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Telmisartán no deberá ser administrado durante el embarazo y la lactancia. Se deberá cambiar a una terapia alternativa adecuada si se planea un embarazo. Durante el embarazo, las sustancias que actúan directamente sobre el sistema de la renina-angiotensina pueden causar daño e incluso la muerte al producto en desarrollo, por lo tanto, el Telmisartán está contraindicado durante el embarazo. Si se determina embarazo durante la medicación con Telmisartán, este último debe ser discontinuado inmediatamente. **EFECTOS SECUNDARIOS Y ADVERSOS:** Las reacciones secundarias del medicamento listados abajo se han acumulado de los estudios clínicos en pacientes tratados para hipertensión y de estudios posteriores a la comercialización (fase IV). El listado también toma en cuenta eventos adversos serios y eventos adversos que llevan a suspender el tratamiento que se reportaron en tres estudios clínicos de largo plazo que incluyeron 21,642 pacientes tratados con telmisartán para prevención de movilidad y mortalidad cardiovascular, por más de seis años; Infecciones del tracto urinario (incluyendo cistitis), infecciones de las vías respiratorias superiores; Alteraciones psiquiátricas: Ansiedad; Alteraciones oftálmicas: Desórdenes de la visión; Alteraciones laberínticas y del oído: Vértigo; Alteraciones gastrointestinales: Dolor abdominal, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, flatulencia, trastornos gástricos; Alteraciones de la piel y del tejido celular subcutáneo: Eccema, sudoración incrementada; Alteraciones musculoesqueléticas, óseas y del tejido conectivo: Artralgias, migrañas, dolor lumbar, calambres en piernas o dolor de miembros inferiores y síntomas tipo tendinitis; Ataque al estado general: Dolor precardial, síntomas tipo influenza. Además, se han reportado en la fase de post-comercialización de Telmisartán (cuya frecuencia de estos efectos es desconocida): eritema, prurito, síncope/débil, insomnio, depresión, vómito, hipotensión (incluyendo hipotensión ortostática) bradicardia, taquicardia, función hepática anormal/desorden de hígado, insuficiencia renal incluyendo fallo renal agudo, hipercalcemia, disnea, anemia, eosinofilia, trombocitopenia, astenia y falta de eficacia, han sido reportados. Como sucede con la administración de otros antagonistas de la angiotensina II, se han reportado casos aislados de angioedema, urticaria y otros eventos relacionados. Sea han reportado con poca frecuencia: descenso en la hemoglobina o un incremento del ácido úrico. También, se ha observado un incremento de la creatinina o de los enzimas hepáticos durante el tratamiento con Telmisartán, pero dichos cambios sucedieron como hallazgos de laboratorio, con una frecuencia semejante o menor a la del placebo. También, han sido reportados, incrementos de creatinina fosfoquinasa en sangre (CPK) de los pacientes tratados con Telmisartán desde su introducción en el mercado. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS O DE OTRO GÉNERO:** Telmisartán puede potenciar los efectos hipotensores de otros medicamentos antihipertensivos. No se han identificado otras interacciones que sean de trascendencia clínica. Se ha observado con la digoxina un aumento de 20% en las concentraciones plasmáticas mínimas (en algunos casos), por lo que debe considerarse el monitoreo de éstas. Se han reportado elevaciones reversibles de las concentraciones del litio en suero y toxicidad de éste durante su administración concomitante con inhibidores de la ECA. En casos raros se ha reportado también con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo Telmisartán, por lo que se recomienda un seguimiento estrecho de los pacientes en estos casos. El tratamiento con AINEs (incluyendo ASA en dosis > 3 g/día e inhibidores COX-2) es asociado con insuficiencia renal aguda potencial en pacientes que son deshidratados. Los pacientes que reciben AINEs y Telmisartán deben ser hidratados adecuadamente y ser monitoreado su función renal desde el inicio del tratamiento combinado; Han sido reportados durante el tratamiento combinado con AINEs, un efecto reducido de fármacos antihipertensivos como Telmisartán por inhibición de prostaglandinas vasodilatadoras pueden presentarse efectos sinérgicos con compuestos que actúan en el sistema renina-angiotensina como Telmisartán. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios preclínicos con telmisartán no indicaron efecto teratogénico, mutagénico o carcinogénico. **DOSIS VIA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral; Telmisartán puede ser administrado antes o después de los alimentos. Dosis recomendada: 40mg a 80mg una vez al día. Algunos pacientes pueden beneficiarse con una dosis de 20mg. Puede incrementarse la dosis hasta 80mg/día en los casos en que no se obtenga la disminución esperada de la presión arterial. Cuando se considere un incremento de dosificación se debe tomar en cuenta que el efecto antihipertensivo máximo se obtiene generalmente tras 4 a 8 semanas de haber iniciado el tratamiento. Pacientes con hipertensión severa: se han utilizado dosificaciones superiores a 160 mg solo o en combinación con 12.5mg a 25mg de hidroclorotiazida diariamente, mismos que han sido efectivos y bien tolerados. Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis, incluyendo hemodiálisis. El medicamento no es retirado de la circulación mediante hemofiltración. Pacientes con insuficiencia hepática: de leve a moderado: dosis diaria máxima recomendable: 40mg. No es necesario efectuar ajustes de la dosificación en sujetos de la tercera edad. Niños y adolescentes: No existe información sobre la seguridad y la eficacia del Telmisartán en esta población. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** No se dispone de información concretamente a sobredosificación en humanos. En caso de hipotensión sintomática, deberán instituirse medidas generales de sostén y lavado gástrico. Telmisartán no es hemodializable. **PRESENTACIONES:** Caja con envase con 30 tabletas con 40 mg. Caja con envase con 30 tabletas con 80 mg. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. No se use en el embarazo, la lactancia, ni en menores de 12 años. Reporte los sospechosos de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx o farmacovigilancia@liomont.com.mx. Hecho en México por LABORATORIOS LIOMONT, S.A. DE C. V. Adolfo López Mateos No.68. Col. Cuajimalpa, C.P. 05000, Deleg. Cuajimalpa de Morelos, D.F., México © Marca registrada Reg. Núm. 309M2014 SSA IV No. de Aviso: 153300202C172

Línea *cardiometabólica*

nuevo



nuevo



Es eficaz, es accesible, es calidad Liomont.

Proteinuria en pacientes con nefropatía diabética y su asociación con síndrome de fragilidad

Javier Loaiza-Félix¹
Saúl Huerta-Ramírez²
César Iván Elizalde²

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.
² Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.
Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

RESUMEN

Antecedentes: con el tiempo, el concepto de fragilidad ha tenido una serie de cambios, por lo que ahora se define como síndrome geriátrico. Fried y colaboradores, en los últimos 25 años, definieron el síndrome de fragilidad y encontraron enfermedades correlacionadas con esta enfermedad. En la actualidad, para el diagnóstico de fragilidad se cuenta con la escala de Fried, que evalúa una serie de cinco parámetros: fuerza, pérdida de peso, disminución de la actividad física y del desempeño físico y cansancio.

Objetivo: determinar si existe asociación entre la proteinuria en pacientes con nefropatía diabética y el síndrome de fragilidad.

Material y método: estudio descriptivo, observacional, transversal y analítico, realizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, que cumplieran con criterios de fragilidad; también se evaluaron los pacientes que no tuvieran alguna enfermedad de base; posteriormente se aplicó el cuestionario de Fried y se recolectaron proteínas en orina de 24 horas. El estudio se realizó de agosto de 2012 a diciembre de 2013, en el Hospital General Ticomán.

Resultados: mediante el análisis de proteinuria, en el grupo control encontramos 12 pacientes sin proteinuria significativa y 23 pacientes con proteinuria significativa; mientras que en el grupo de casos encontramos 13 pacientes sin proteinuria significativa y 22 tenían proteinuria significativa, con $p=0.80$ para asociación entre proteinuria y fragilidad con prueba χ^2 .

Conclusiones: no existe asociación estadísticamente significativa entre el grado de proteinuria y fragilidad en pacientes con nefropatía diabética.

Palabras clave: fragilidad, Fried, proteinuria, nefropatía diabética.

Proteinuria in patients with diabetic nephropathy and its association to fragility syndrome

Recibido: 30 de octubre 2014

Aceptado: 6 de febrero 2015

Correspondencia: Dr. Javier Loaiza Félix
Río Amazonas 46, int. 16
06500 México, DF
yavier_15@hotmail.com

ABSTRACT

Background: Overtime the concept of frailty has undergone a series of changes, the above to define it in a better way as a geriatric syndrome. Fried and his colleagues over the last 25 years have defined fragility syndrome and diseases found correlated with the disease. Aging can be defined as a functional individual deterioration due to decreased

Este artículo debe citarse como
Loaiza-Félix J, Huerta-Ramírez S, Elizalde CI. Proteinuria en pacientes con nefropatía diabética y su asociación con síndrome de fragilidad. Med Int Méx 2015;31:233-240.

physiological reserves and the inability to maintain proper interaction with the environment. During the aging process the homeostasis as reserves are lost, the above as a result of a series of alterations in the anabolism of protein, fat and carbohydrates as well as an activation of genes whose reservation results in decreased cell level functioning. Currently the diagnosis of frailty has the Fried scale, which evaluates a series of 5 parameters: strength, weight loss, decreased physical activity, fatigue and decreased physical performance. Although searched a number of markers such as C-reactive protein, interferon, interleukins and leptin have not yet been developed to validate them as prognostic markers of frailty.

Objective: To determine if there is a degree of association between proteinuria in patients with diabetic nephropathy and frailty syndrome.

Material and method: A descriptive, observational, transversal and analytical study, performed in patients with diabetes mellitus 2 that met criteria of fragility; also were evaluated patients without any underlying disease; then, Fried questionnaire was applied and protein in 24 hours urine was collected. Study was done from August 2012 to December 2013 at General Hospital Ticoman.

Results: By the analysis of proteinuria in the control group, in 12 patients no significant proteinuria was found and 23 patients had significant proteinuria; where as in the case group 13 patients had no significant proteinuria and 22 had significant proteinuria, with a $p=0.80$ for association between proteinuria and frailty with χ^2 test.

Conclusions: There is not a statistically significant association between the degree of proteinuria and fragility in patients with diabetic nephropathy.

Key words: fragility, fried, proteinuria, diabetic nephropathy.

ANTECEDENTES

Con el tiempo, el concepto de fragilidad ha tenido una serie de cambios, por lo que ahora se define como un síndrome geriátrico. Fried y sus colaboradores, en los últimos 25 años, definieron el síndrome de fragilidad y encontraron enfermedades correlacionadas con esta enfermedad.

El envejecimiento se define como el deterioro funcional del individuo, debido a la disminución de las reservas fisiológicas y a la incapacidad de mantener una interacción adecuada con el entorno. A lo largo del proceso del envejecimiento, las reservas homeostáticas se pierden como resultado de una serie de alteraciones en el anabolismo de proteínas, lípidos y carbohi-



dratos, así como por la activación de genes, que tiene como resultado la disminución de reservas en las células.

El síndrome de fragilidad es un conjunto de signos y síntomas que tiene como resultado la disminución de las reservas energéticas, la funcionalidad y la actividad que conlleva a la incapacidad del individuo para sobrellevar las adversidades del entorno.

En la actualidad, para el diagnóstico de fragilidad se cuenta con la escala de Fried, que evalúa cinco parámetros: fuerza, pérdida de peso, disminución de la actividad física y del desempeño físico y cansancio. Si bien se ha buscado una serie de marcadores, como proteína C reactiva, interferón, interleucinas y leptina, aún no se desarrollan estudios que validen estos marcadores como pronósticos de fragilidad.

Si bien el síndrome de fragilidad es una entidad bastante común, 70% de la población padecerá fragilidad en algún momento de su vida, el diagnóstico de este síndrome se basa en una serie de parámetros que hasta el momento no se han estandarizado y no se ha formado un consenso para definirlos de manera homogénea, lo que hace que el diagnóstico de síndrome de fragilidad en muchas ocasiones es elusivo para el médico tratante.

Debido a lo anterior, en 2008 se realizó por primera vez una iniciativa que tuvo como finalidad definir al síndrome de fragilidad de manera homogénea, como definición y por escalas diagnósticas; esta iniciativa consistió en una búsqueda sistematizada de 498 artículos, de los que únicamente se consideraron 32 debido a que el resto tenía inconsistencias respecto al muestreo y a las poblaciones estudiadas.

Por lo anterior, las conclusiones de esta investigación no arrojaron resultados concluyentes

y hasta el momento la definición de síndrome de fragilidad permanece bastante cambiante y debido a la falta de un consenso, esta definición puede parecer bastante laxa.

El concepto de fragilidad es relativamente reciente (1980); en esta definición se consideraba únicamente como paciente frágil a quien cumplía con cuatro de cinco criterios, que se basaban en fuerza, desempeño físico, energía y pérdida de peso; a esta definición posteriormente se agregó que el síndrome de fragilidad puede deberse de igual manera a una serie de factores que pueden afectar no sólo el desempeño físico del paciente, sino también el mental.

Fried y colaboradores, en 2001, mediante un estudio de una población de 5,000 sujetos, definieron como frágiles a quienes cumplían al menos tres de los cinco criterios establecidos. Al finalizar el seguimiento de esta muestra, el estudio catalogó a 3,400 sujetos como frágiles si cumplían tres de los cinco criterios establecidos; prefrágiles si cumplían al menos uno o dos de los criterios, o como sujetos fuertes si no cumplían ninguno de los criterios. Con base en lo anterior, alrededor de 8% de esta población se definió como frágil.

Posterior al análisis poblacional descrito siguió una serie de estudios; entre los más destacados encontramos el estudio InCHIANTI, prospectivo, desarrollado en Italia, en el que se admitieron pacientes de 65 años o más, y se analizaron los datos de 1,020 pacientes, que se sometieron a pruebas para determinar si eran o no frágiles, según los criterios de Fried, establecidos en 2001. El estudio mostró una serie de factores bioquímicos que guardaban correlación positiva con los pacientes diagnosticados con fragilidad según los criterios de Fried. El estudio tomó en cuenta variables como interleucinas 1, 6 y 8, TNF-alfa y proteína C reactiva sensible. Al final del estudio se mostró que una reacción en cade-

na de la polimerasa de 0.60 guardaba una razón de momios de 2.25, con intervalo de confianza de 95% y $p < 0.001$, estableciéndose relación entre este biomarcador; aunque al final, únicamente 6% de la población se definió como frágil; hay que considerar que el tamaño de la población analizada no fue del todo significativo y que se analizó una población italiana. Sin embargo, hasta el momento la escala no considera ningún marcador bioquímico como marcador de fragilidad.

La prevalencia del síndrome de fragilidad, si bien es variable entre diversas poblaciones, es una entidad bastante frecuente en nuestro medio, inicialmente definida de manera clínica, lo que hace que su diagnóstico sea bastante laxo. Aunque en un principio se definió por medio de variables clínicas, se han buscado diversos marcadores, entre ellos leptina, interleucinas y proteína C reactiva ultrasensible; sin embargo, la proteinuria no se ha considerado en pacientes con nefropatía diabética.

El objetivo del estudio fue determinar si existe asociación entre el síndrome de fragilidad y la nefropatía diabética, así como su utilidad como marcador de fragilidad en estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, observacional, transversal y analítico, realizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que cumplieran con criterios de fragilidad; de igual manera, se evaluaron pacientes que no tuvieran alguna enfermedad de base y que cumplieran con los criterios de fragilidad; posteriormente se aplicó el cuestionario de Fried y se recolectaron proteínas en orina de 24 horas. El estudio se realizó de agosto de 2012 a diciembre de 2013, en el Hospital General Ticomán, de la Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus 2 que

cumplieran con criterios de fragilidad de la consulta externa del Hospital General Ticomán, pacientes sin tratamiento, edad de 18 a 65 años, de uno y otro género, que aceptaran participar en el estudio.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con tratamiento previo, con crisis de hiperglucemia, con requerimiento dialítico en agudo, con enfermedad renal estadio III o más, nefropatías primarias, neoplasias o proteinuria nefrótica, pacientes hospitalizados.

El criterio de eliminación fue que el paciente no aceptara el tratamiento.

RESULTADOS

Análisis estadístico

El análisis de la edad comparada entre grupos mediante U de Mann-Whitney mostró $p=0.25$ no significativa para este análisis de variables.

En el grupo control el índice de masa corporal (IMC) tuvo mediana de 27 y p25-75 de 22 y 29; en el grupo de casos tuvo media de 23 y p25-75 de 20 y 27, $p=0.01$ (Cuadro 1).

En el análisis de proteinuria en el grupo control encontramos 12 pacientes sin proteinuria significativa y 23 pacientes con proteinuria significativa; mientras que en el grupo de casos, hubo 13 pacientes sin proteinuria significativa y 22 tenían proteinuria significativa, con $p=0.80$ para asociación entre proteinuria y fragilidad con prueba χ^2 (Figuras 1 y 2).

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 $Z_{\alpha}=2$ $Z_{\beta}=1$.

$p_1=0.7$ (70%).

$p_2=0.4$ (30%).

$p = p_1 + p_{2/2}$.

Sustituyendo:

$$n = \frac{1.96 \cdot 1.1 \cdot (0.55) + 0.84 \cdot \frac{.70 \cdot (0.3) + 0.4 \cdot (0.60)^2}{-0.40}}{0.30}$$

$$n = \frac{(1.24 + 0.56)^2}{0.30}$$

$$n = (6)^2 \approx 35 \text{ pacientes}$$

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

Variable	Fragilidad n=35	Sin fragilidad n=35	p
Sexo			
Masculino	18	19	0.81
Femenino	17	16	
Edad	70 (66-72)	70 (67-77)	0.25
Índice de masa corporal	23 (20-27)	27 (22-29)	0.01
Proteinuria	415 (\pm 165)	411 (\pm 215)	0.53

Al tomar en cuenta nuestros criterios de inclusión, nuestra muestra total fue de 70 pacientes, de los que 33 fueron mujeres.

La variable edad resultó ser no paramétrica, con media de 70 años, con percentil 25-75 de 67 y 74 años, con edad mínima de 65 años y máxima de 90.

Respecto a la variable proteinuria, 25 de 70 pacientes no tuvieron proteinuria significativa; se consideró significativa si era de 300 mg en 24 horas.

El índice de masa corporal fue una variable no paramétrica, con mediana de 25.5 y percentil

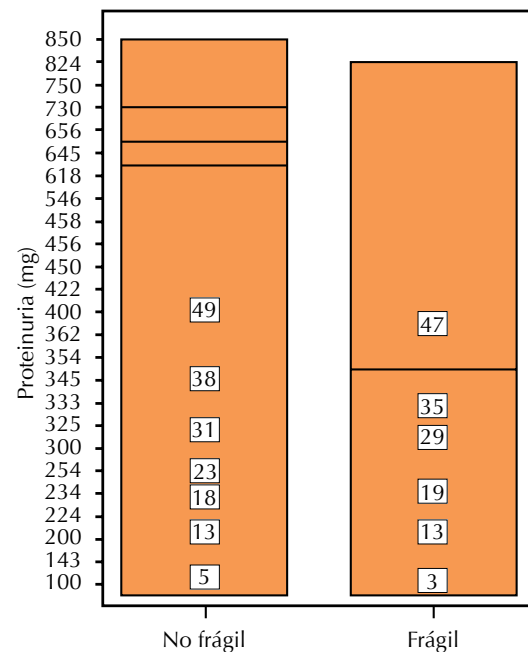


Figura 1. Proteinuria por grupos.

25-75 de 22 y 28, con valor mínimo de 16 y máximo de 33.

En el grupo control se reportaron 16 mujeres y 19 varones y en el grupo de casos encontramos 17 mujeres y 18 varones, con $p=0.811$, lo que indica que las poblaciones son homogéneas entre sí; por tanto, son comparables en este aspecto.

En el grupo control, la mediana de edad fue de 70 años y $p=25-75$ fue de 67 y 77 años, respectivamente; mientras que en el grupo de casos, la mediana fue de 70 años y $p=25-75$ fue de 62 y 70 años, respectivamente.

El análisis de la edad comparada entre grupos mediante U de Mann-Whitney mostró $p=0.25$ no significativa para este análisis de variables.

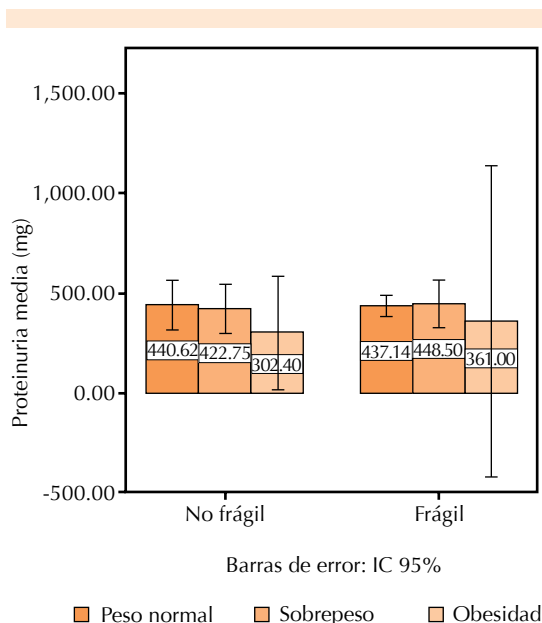


Figura 2. Proteinuria e índice de masa corporal.

Respecto al índice de masa corporal, el grupo control mostró mediana de 27 y p=25-75 de 22 y 29; en el grupo de casos la media fue de 23 y p25-75 de 20 y 27 con p=0.01 (Cuadro 2).

Para el análisis de riesgo relativo (Cuadro 3) respecto a proteinuria y síndrome de fragilidad, encontramos razón de momios de 0.9 con intervalo de confianza de 0.2 a 2.6, con p=0.7, lo que no muestra que la proteinuria no se asocia con el síndrome de fragilidad en pacientes con nefropatía diabética (Cuadro 4).

Cuadro 2. Asociación entre género y fragilidad

	Valor	gl	Pruebas de χ^2		
			Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
χ^2	.000	1	.989		
Corrección por continuidad	.000	1	1.000		
Razón de verosimilitudes	.000	1	.989		
Estadístico exacto de Fisher				1.000	.589
Asociación lineal por lineal	.000	1	.989		
Núm. de casos válidos	70				

DISCUSIÓN

En nuestra población la prevalencia e incidencia de diabetes mellitus tipo 2 son altas, así como de sus complicaciones, de las que la nefropatía diabética es la más frecuente. De igual manera, la prevalencia del síndrome de fragilidad es cada día más frecuente debido a la longevidad de la población.

Debido a lo anterior, y puesto que hasta el momento el único método aprobado para el diagnóstico de síndrome de fragilidad es el cuestionario de Fried, mismo que depende de la experiencia del encuestador, es necesario encontrar un marcador útil para el síndrome de fragilidad.

Nuestra intención fue evaluar la posible existencia de correlación entre la concentración de proteinuria en pacientes con nefropatía diabética y fragilidad para contar con una herramienta objetiva y estandarizada para diagnosticar esta afección.

De acuerdo con nuestros resultados, encontramos que a pesar de que la diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad fragiliforme, no existe asociación estadísticamente significativa entre nefropatía diabética y el síndrome de fragilidad.

Una vez que los pacientes se captaron en el estudio, contaron con tratamiento adecuado.

Cuadro 3. Riesgo relativo de fragilidad y proteinuria

Razón de las ventajas para	Valor	Intervalo de confianza de 95%	
		Inferior	Superior
Proteinuria (sin/con proteinuria)	.965	.363	2.567
Para la cohorte fragilidad=no frágil	.982	.592	1.628
Para la cohorte fragilidad=frágil	1.017	.634	1.632
Núm. de casos válidos	70		

Cuadro 4. Asociación entre proteinuria y fragilidad

	Valor	gL	Pruebas de χ^2		
			Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
χ^2	.005	1	.943		
Corrección por continuidad	.000	1	1.000		
Razón de verosimilitudes	.005	1	.943		
Estadístico exacto de Fisher				1.000	.571
Asociación lineal por lineal	.005	1	.943		
Núm. de casos válidos	70				

De igual manera, debido a que no existieron diferencias estadísticamente significativas en el muestreo, consideramos que éste fue adecuado y representativo de nuestra población.

Debido a que la esperanza de vida es cada vez mayor en la población, es importante detectar el síndrome de fragilidad y buscar estrategias para prevenirlo. Sin embargo, a pesar de diversos estudios realizados, aún no es posible encontrar un biomarcador que permita detectarlo de manera objetiva.

Diversos estudios muestran que la proteinuria tiene efectos nocivos en el endotelio, así como en el riesgo cardiovascular, lo que puede perpetuar el estado de inflamación que predispone al síndrome de fragilidad.

Por ello deben diseñarse estudios con diferente metodología (cohortes), en los que se evalúen diversas variables que permitan encontrar marcadores de esta afección.

CONCLUSIONES

Las variables estudiadas, es decir, proteinuria y fragilidad, no mostraron diferencias estadísticamente significativas en las medias estudiadas entre ambos grupos.

Los resultados de nuestro estudio permiten concluir que no existe asociación estadísticamente significativa entre las variables proteinuria y síndrome de fragilidad definido de acuerdo con el cuestionario de Fried, puesto que por medio de la prueba de χ^2 encontramos $p=0.0622$, lo que no es estadísticamente significativo; de igual manera, el coeficiente de correlación de Pearson mostró un promedio de 0.8, siendo no significativo.

También concluimos, de acuerdo con los resultados, que la proteinuria, el sexo o el índice de masa corporal no se asocian con síndrome de fragilidad; sin embargo, observamos, por medio de la regresión logística, que la única variable asociada con fragilidad es la edad del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:146-156.
2. Walston J, McBurnie MA, Newman A, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:2333-2341.
3. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:255-263.
4. Bandeen-Roche K, Xue QL, Ferrucci L, et al. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:262-266.
5. Chang SS, Weiss CO, Xue QL, et al. Patterns of comorbid inflammatory diseases in frail older women: the Women's Health and Aging Studies I and II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65:407-413.
6. Rockwood K, Mogilner A, Mitnitski A. Changes with age in the distribution of a frailty index. *Mech Ageing Dev* 2004;125:517-519.
7. Hirsch C, Anderson ML, Newman A, et al. The association of race with frailty: the Cardiovascular Health Study. *Ann Epidemiol* 2006;16:545-553.
8. Espinoza SE, Hazuda HP. Frailty in older Mexican-American and European-American adults: is there an ethnic disparity? *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1744-1749.
9. Gill TM. Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med* 2006;166:418-423.
10. Semba RD, Blaum CS, Bartali B, et al. Denture use, malnutrition, frailty, and mortality among older women living in the community. *J Nutr Health Aging* 2006;10:161-167.
11. Xue QL, Bandeen-Roche K, Varadhan R, et al. Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:984-990.
12. Bandeen-Roche K, Xue QL, Ferrucci L, et al. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:262-266.
13. Thorpe RJ Jr, Weiss C, Xue QL, et al. Transitions among disability levels or death in African American and white older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:670-674.
14. Chaves PH, Semba RD, Leng SX, et al. Impact of anemia and cardiovascular disease on frailty status of community-dwelling older women: the Women's Health and Aging Studies I and II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:729-735.
15. Cesari M, Leeuwenburgh C, Lauretani F, et al. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1142-1148.
16. Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1321-1330.
17. Bartali B, Frongillo EA, Bandinelli S, et al. Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:589-593.
18. Michelon E, Blaum C, Semba RD, et al. Vitamin and carotenoid status in older women: associations with the frailty syndrome. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:600-607.
19. Semba RD, Bartali B, Zhou J, et al. Low serum micronutrient concentrations predict frailty among older women living in the community. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:594-599.
20. Leng SX, Xue QL, Tian J, et al. Inflammation and frailty in older women. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:864-871.

Correlación entre dosis acumulada de colistimetato intravenoso y nefrotoxicidad en pacientes hospitalizados

RESUMEN

Antecedentes: el incremento de infecciones por bacterias gramnegativas multirresistentes y la ausencia de recursos terapéuticos han conducido a la prescripción de colistimetato de sodio en la práctica clínica, originalmente abandonado debido a su alta nefrotoxicidad. Los mecanismos de toxicidad renal no están esclarecidos, pero se considera que son dosis-dependientes.

Objetivo: establecer la relación existente entre la dosis acumulada de colistimetato y la nefrotoxicidad.

Material y método: estudio de cohorte retrospectiva de cuatro años, en el que se incluyeron 24 pacientes que recibieron colistimetato intravenoso por más de 72 horas en un hospital del Distrito Federal, para determinar la correlación entre la dosis acumulada de colistimetato y la nefrotoxicidad.

Resultados: once pacientes resultaron con nefrotoxicidad. La media de dosis acumulada en los pacientes con nefrotoxicidad fue de 2,700 vs 2,400 mg de los que no la tuvieron ($p=0.18$); la dosificación fue de 4.53 vs 3.61 mg/kg/día, $p=0.6$. Se identificó como predictor independiente de toxicidad renal el diagnóstico previo de diabetes mellitus.

Conclusiones: en esta cohorte retrospectiva, la incidencia de nefrotoxicidad se demostró en 11 de 24 pacientes tratados; sin embargo, no existe relación significativa entre dosis acumulada o dosis en mg/kg/día y nefrotoxicidad. El hallazgo más relevante fue el factor de riesgo independiente de nefrotoxicidad en pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus.

Palabras clave: colistimetato de sodio, nefrotoxicidad, dosis acumulada, diabetes mellitus, bacterias gramnegativas multirresistentes.

Correlation between accumulated dose of intravenous colistimethate and nephrotoxicity in hospitalized patients

ABSTRACT

Background: The increased infections due to multiresistant gram-negative bacteria and loss therapeutic resources have led to the use of

Dushan Meza-Oviedo¹
Yisel Meza-Oviedo¹
Ofelia Rosales-Del Real¹
Ciro Marco Vinicio Porras-Méndez¹
Isaac Morones-Esquivel¹
Triana Gabriela Salgado-Muñoz¹
Luis Javier Castro-D'Franchis²
Abraham Emilio Reyes-Jiménez²
José Óscar Terán-González²
Miguel Ángel Labastida-Bautista²
Leonor Alba-Rangel²
Perla Ríos-Villalba³
Alfredo Victoria-Moreno³

¹ Residente de Medicina Interna.

² Departamento de Medicina Interna.

Hospital Central Norte, Petróleos Mexicanos, México, DF.

³ Especialista en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud Pública, México, DF.

Recibido: 3 de noviembre 2014

Aceptado: 14 de febrero 2015

Correspondencia: Dr. Dushan Meza Oviedo
doctordushan@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Meza-Oviedo D, Meza-Oviedo Y, Rosales-Del Real O, Porras-Méndez CMV y col. Correlación entre dosis acumulada de colistimetato intravenoso y nefrotoxicidad en pacientes hospitalizados. Med Int Méx 2015;31:241-247.

colistimethate sodium in clinical practice, originally abandoned due to its high nephrotoxicity. The mechanisms of renal toxicity are not well understood but are believed to be dose-dependent.

Objective: To establish the relationship between the cumulative dose of colistimethate and nephrotoxicity.

Material and method: A retrospective cohort of four years including 24 patients who received intravenous colistimethate for more than 72 hours in a hospital in Mexico City to determine the correlation between cumulative dose of colistimethate and nephrotoxicity.

Results: Eleven patients developed nephrotoxicity. Mean cumulative dose in patients with nephrotoxicity was 2,400 mg-2,700 mg vs those who did not develop ($p=0.18$), the dosage was of 4.53 vs 3.61 mg/kg/day, $p=0.67$. Prior diagnosis of diabetes mellitus was an independent predictor for developing renal toxicity.

Conclusions: In this retrospective cohort study, the incidence of nephrotoxicity was demonstrated in 11 of 24 patients; however, there is no significant relationship between cumulative dose or dose-mg/kg/day and nephrotoxicity. The most significant finding was the independent risk factor for nephrotoxicity found in patients with previous diagnosis of diabetes mellitus.

Key words: sodium colistimethate, nephrotoxicity, cumulative dose, diabetes mellitus, gram-negative multiresistant bacteria.

ANTECEDENTES

Las polimixinas son una familia de antibióticos que se comercializaron en los decenios de 1950 y 1960, pero cayeron en desuso debido a su potencial efecto nefrotóxico, así como a la aparición de nuevos fármacos más seguros.

En la actualidad, las infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes, como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*¹ se han vuelto un problema en todo el mundo; por ello se ha reconsiderado la administración de colistimetato de sodio intravenoso como última alternativa en el tratamiento de estas infecciones, porque los fármacos tradicio-

nalmente administrados han perdido su eficacia contra estos gérmenes.

Los estudios más recientes tratan ahora de demostrar que el colistimetato de sodio es un fármaco eficaz que puede prescribirse con seguridad en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes.

A pesar de la larga historia de estos fármacos, aún no se cuenta con recomendaciones definitivas respecto a la administración más eficaz y menos tóxica posible. Se han descrito factores independientes que favorecerían el deterioro de la función renal, como ser de sexo masculino, hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia, pero

respecto a la dosificación no se dispone de más datos que los aportados por el fabricante. En estudios previos se ha postulado la relación directamente proporcional de la dosis acumulada de colistimetato con la toxicidad renal; todos ellos realizados fuera de México.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de cohorte retrospectiva de cuatro años, en el que se estudiaron todos los pacientes adultos entre 18 y 99 años, hospitalizados en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos que recibieron tratamiento con colistimetato de sodio, de junio de 2011 a junio de 2014, con infección corroborada mediante cultivo por bacterias gramnegativas multirresistentes. Se identificó a los pacientes mediante la base de datos proporcionada por el departamento de farmacia. Se excluyó a los sujetos menores de 18 años, con tratamiento intravenoso menor a 72 horas, pacientes en tratamiento de reemplazo renal previo a la prescripción de colistimetato, con estado de hipovolemia, sepsis o cáncer; las pacientes embarazadas no se incluyeron, así como tampoco los sujetos con expedientes incompletos. La dosis de colistimetato de sodio recomendada para pacientes sin deterioro de la función renal es de 5 mg/kg/día o 150 mg cada 12 horas. La clasificación de AKI se utilizó para definir la nefrotoxicidad y evaluar la severidad del daño renal en cada paciente.

Previo recolección de los datos y construcción de una base con los mismos se utilizó el programa Stata /IC 12.0 para Windows de StataCorp LP, para el análisis estadístico.

Las variables cuantitativas con distribución normal, probadas a su vez mediante contraste de normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk, se examinaron mediante t de Student. Las variables cuantitativas con distribución diferente a la normal se examinaron utilizando la prueba

no paramétrica de Mann-Whitney; para las variables categóricas se utilizó la prueba de independencia de χ^2 .

Se examinaron las variables, dosis acumulada de colistimetato, creatinina máxima y creatinina al final del tratamiento mediante la prueba de correlación de Spearman, siguiendo el objetivo específico del estudio.

RESULTADOS

Se estudiaron 24 pacientes. Sus características se muestran en el Cuadro 1. La nefrotoxicidad definida con base en la clasificación AKIN ocurrió en 11 de 24 pacientes; de éstos, 2 de 11 pacientes tuvieron lesión renal aguda grado I, 3 de 11 pacientes tuvieron lesión renal aguda grado II, y 6 de 11 tuvieron lesión renal aguda grado III. Ningún paciente resultó con insuficiencia renal terminal ni requirió tratamiento de sustitución renal. La edad media de los pacientes con lesión renal aguda fue de 67 años.

El promedio de administración de colistimetato en los pacientes con lesión renal aguda fue de 4.53 mg/kg/día y en los pacientes sin lesión renal aguda fue de 3.61 mg/kg/día, con valor $p=0.12$.

La media de la concentración de creatinina sérica basal en los pacientes con lesión renal aguda fue de 0.72 mg/dL (± 0.28 , $n=11$) y en los pacientes sin lesión renal aguda fue de 0.83 mg/dL (± 0.27 , $n=13$, $p=0.37$).

La mediana de los días de tratamiento en los pacientes con lesión renal aguda fue de 10 días (rango intercuartil, $iqr=3$, $n=11$) y de los pacientes sin lesión renal aguda fue de 8 días ($iqr=4$, $n=13$, $p=0.20$).

La mediana de la dosis acumulada de colistimetato en los pacientes con lesión renal aguda fue de 2,700 mg ($iqr=1,500$, $n=11$) y de los

pacientes sin lesión renal aguda fue de 2,400 mg (iqr=1500, n=13, p=0.18).

La mediana de depuración de creatinina en los pacientes con lesión renal aguda fue de 81 mL/min (iqr= 39, n=11) y de los pacientes sin lesión renal aguda fue de 81.2 mL/min (iqr=65, n=13, p=0.75).

Con base en el análisis bivariado, los pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus

p=0.047 tuvieron riesgo incrementado de padecer nefrotoxicidad durante el tratamiento con colistimetato (Cuadro 1). De los individuos con lesión renal aguda, 9 fueron diabéticos y 2 no diabéticos.

DISCUSIÓN

Este estudio comunica los resultados obtenidos de una cohorte retrospectiva de pacientes que recibieron tratamiento con colistimetato

Cuadro 1. Análisis descriptivo de las variables independientes con referencia a la variable dependiente lesión renal aguda

	Sí n=11	No n=13	Valor de p según la prueba estadística
Variables cuantitativas con distribución normal			
Media (desviación estándar)			
Edad	66.63 (11.63)	62.92 (16.06)	0.53
Peso	63.91 (12.53)	73.69 (16.04)	0.12
Dosificación	4.53 (1.43)	3.61 (1.30)	0.12
Creatinina basal	0.72 (0.28)	0.83 (0.27)	0.37
Creatinina máxima	2.58 (1.32)	0.97 (0.34)	0.0024
Creatinina final	1.42 (0.79)	1.09 (0.57)	0.24
Variables cuantitativas con distribución diferente a la normal			
Mediana (rango intercuartil)			
Días de tratamiento	10 (3)	8 (4)	0.20
Dosis acumulada	2,700 (1,500)	2,400 (1,500)	0.18
Depuración de creatinina	81 (39)	81.2 (65)	0.75
Otros nefrotóxicos	1 (1)	1 (2)	0.60
Variables categóricas			
Frecuencia			
Sexo			0.217
Masculino	4	9	
Femenino	7	4	
Diabetes mellitus 2			0.047
Diabético	9	5	
No diabético	2	8	
Hipertensión arterial sistémica			0.431
Hipertenso	5	8	
No hipertenso	6	5	
Germen aislado			0.620
<i>Acinetobacter</i>	0	2	
<i>E. coli</i>	5	6	
<i>Pseudomonas</i>	4	5	
<i>S. aureus</i>	1	0	
<i>S. coagulasa</i> negativo	1	0	

intravenoso por infecciones ocasionadas por bacterias gramnegativas multirresistentes durante un periodo de cuatro años. La incidencia de daño renal agudo asociado con la prescripción de colistimetato intravenoso se determinó al utilizar la clasificación AKIN; se encontró que 11 de 24 pacientes cumplieron con los criterios para el diagnóstico de daño renal agudo, lo que coincide con lo publicado por la mayor parte de los reportes más recientes, incluido uno a cargo de Pogue y colaboradores,² que reporta incidencia de 43% en el estudio realizado en el centro médico de Detroit.

El peso promedio fue de 69 kilogramos, que se midió para calcular la dosis de colistimetato por kilogramo de peso por día, teniendo el antecedente de que la mayor incidencia de nefrotoxicidad reportada es en la población obesa, debido al cálculo realizado con base en su peso real y no en el ideal.³

Los días de tratamiento fueron 8 en promedio, la nefrotoxicidad en estudios previos se encontró como dosis dependiente, por lo que también esperábamos encontrar que a mayor número de días de tratamiento, la toxicidad renal fuera más prevalente, lo que tampoco se demostró con nuestro estudio, hecho que coincide con el reporte de Rocco y su equipo, en el que se discute que el tratamiento con colistimetato intravenoso por más de siete días no fue un factor para la aparición de lesión renal aguda;⁴ de hecho, la incidencia de daño renal agudo aparece en los primeros cinco días de tratamiento, lo que es similar a lo reportado por DeRyke.⁵

La dosificación promedio en los pacientes participantes fue de 4.03 mg/kg/día; en la bibliografía se aceptan dosis entre 2.5 y 5 mg/kg/día para pacientes con función renal sana y los pacientes con depuración de creatinina menor a 70 mL/minuto requieren ajuste de la dosis.

Los pacientes tratados en esta serie de casos no mostraron correlación entre la dosificación de colistimetato intravenoso pues no existieron diferencias entre las dosificaciones entre los dos grupos; sin embargo, debe tomarse en cuenta lo reportado respecto a la población obesa en el estudio de Timothy para calcular la dosis con base en su peso ideal y no en el real, teniendo en cuenta que la obesidad le adjudica una compleja relación farmacocinética al antibiótico al modificar su distribución, fijación a proteínas, metabolismo y eliminación.³

La dosis acumulada en los pacientes participantes en este estudio fue de 2,622.9 mg, se ha reportado que la dosis acumulada de colistimetato es directamente proporcional a la incidencia de daño renal agudo;⁶ no obstante, en el estudio actual no se demostró esta correlación, porque la nefrotoxicidad, por lo regular, aparece en los primeros cinco días de tratamiento; por tanto, y de manera similar a lo reportado, no podemos considerar la dosis acumulada un factor de riesgo; no obstante, hay que considerar en riesgo a los pacientes críticamente enfermos y con estancia hospitalaria prolongada.

El principal factor de riesgo encontrado de padecer nefrotoxicidad renal con la prescripción de colistimetato resultó ser el diagnóstico previo de diabetes mellitus 2, pues de los 11 pacientes con lesión renal aguda, 4 eran diabéticos; este hecho es remarcable porque representa el hallazgo más importante de esta investigación.

En 11 de 24 pacientes no se administró ningún otro medicamento nefrotóxico; sin embargo, la prescripción concomitante con rifampicina, que de rutina se recomendaba para el tratamiento de estas infecciones, ha demostrado incrementar el riesgo de nefrotoxicidad.² En este estudio se excluyó a los pacientes que tenían tratamiento con aminas o con algún grado de sepsis, por el riesgo inherente a su enfermedad de provocar

daño renal, pero se evaluó la administración concomitante de otros medicamentos nefrotóxicos comunes, como aminoglucósidos, analgésicos no esteroides, vancomicina o diuréticos, sin encontrar relación significativa para precipitar daño renal agudo.

Con base en la clasificación AKIN, se estableció el grado de daño renal, se encontró que 2 de 24 pacientes tenían daño renal agudo grado I, 3 de 24 pacientes daño renal agudo grado II y 6 de 24 pacientes daño renal agudo grado III; todos los grados de daño renal agudo son equiparables a la escala RIFLE utilizada en la mayor parte de los estudios.^{7,8} El daño renal agudo es teóricamente reversible y la creatinina al final del tratamiento concuerda con esta afirmación al tener un valor promedio inferior (1.42 mg/dL) a la creatinina máxima (2.58 mg/dL), con la que se estableció la severidad de la nefrotoxicidad. Al final del estudio ningún paciente tuvo insuficiencia renal terminal o requirió tratamiento de reemplazo renal.

CONCLUSIONES

Los pacientes tratados con colistimetato estudiados en esta serie de casos no mostraron correlación entre la dosis acumulada y la incidencia de daño renal agudo, las dosis entre pacientes de ambos grupos no tuvieron relación estadísticamente significativa, lo mismo para la dosificación por kg/día, que tampoco influyó como variable en esta serie de casos porque no existió diferencia entre ambos grupos. Lo que resulta relevante en este estudio es la alta incidencia de daño renal agudo en pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus; sin embargo, deberán realizarse más estudios para que la recomendación de no prescribir colistimetato en pacientes con diabetes se consolide definitivamente. No se evaluaron otros factores que ya se conocían por estudios previos, como los días de hospitalización previos a la

administración de colistimetato y estancia en la unidad de cuidados intensivos, por lo que deberán ampliarse los conocimientos en estos pacientes antes de establecer las directrices de tratamiento con respecto al colistimetato intravenoso, con la elaboración de protocolos de estudio prospectivos que, a diferencia de éste, no tengan la limitante implícita por ser un estudio retrospectivo, de no documentar otros factores que pudieron haber condicionado nefrotoxicidad.

El colistimetato de sodio intravenoso es una alternativa contra la cepas de bacterias gram-negativas más resistentes, la tasa de toxicidad renal es muy variada en los diversos estudios debido a lo heterogéneo de las poblaciones, por lo que se vuelve imperante establecer de manera definitiva la manera más eficaz y segura de administrar esta polimixina, que se vuelve el último recurso para el tratamiento de estas infecciones. Por ahora, y a la luz de la investigación actual, deberá evitarse su administración en pacientes con diabetes mellitus y la función renal deberá vigilarse estrechamente durante los primeros cinco días de tratamiento.

Se necesitan más estudios para determinar el origen de las diferencias en la nefrotoxicidad observadas, incluida la repercusión de la severidad de la enfermedad, la dosis ajustada al índice de masa corporal y la administración en infusión continua de fármacos con capacidad de protección renal.⁹

REFERENCIAS

1. Gül R, Yılmaz ATB, Ayse But, Sümeyye Yıldız, et al. Clinical and microbiological efficacy and toxicity of colistin in patients infected with multidrug resistant gram-negative pathogens. *J Infect Chemother* 2013;19:57-62.
2. Pogue JL, Marchaim D, Yee V, et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clin Infect Dis* 2011;53:879-84.
3. Gauthier TP, Wolowich WR, Reddy A, Cano E, et al. Incidence and predictors of nephrotoxicity associated with intrave-



- nous colistin in overweight and obese patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:2392-2396.
4. Rocco M, Alessandri E, Venditti M, Laderchi A, et al. Risk factors for acute kidney injury in critically ill patients receiving high intravenous doses of colistin methanesulfonate and/or other nephrotoxic antibiotics: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2013;17:174.
 5. DeRyke CA, Crawford AJ, Uddin N, Wallace MR. Colistin dosing and nephrotoxicity in a large community teaching hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4503-4505.
 6. Kwon JA, Lee JE, Huh W, Peck KR, et al. Predictors of acute kidney injury associated with intravenous colistin treatment. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:473-477.
 7. Hartzell JD, Ake J, Howard R, Olson S, et al. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis* 2009;48:1724-1728.
 8. Akajagbor DS, Wilson SL, Shere-Wolfe KD, Dakum P, et al. Higher incidence of acute kidney injury with intravenous colistimethate sodium compared with polymyxin B in critically ill patients at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis* 2013;57:1300-1303.
 9. Ghilisi Z, Sila A, Mnif H, Zeghal K, et al. Evaluation of efficacy of natural astaxanthin and vitamin E in prevention of colistin-induced nephrotoxicity in the rat model. *Environ Toxicol Pharmacol* 2014;37:960-966.

Las concentraciones séricas de alfa₁-antitripsina se relacionan con el grado de obstrucción del flujo aéreo en pacientes con hepatopatía crónica libre de síndrome hepatopulmonar

RESUMEN

Antecedentes: la mayoría de los pacientes con enfermedad hepática avanzada tiene alguna complicación pulmonar que empeora el pronóstico de morbilidad y mortalidad. El síndrome hepatopulmonar es una disfunción respiratoria frecuente en pacientes con enfermedad hepática crónica que se asocia con los cortocircuitos y con el déficit de óxido nítrico intrapulmonar, con repercusión clínica mediante hipoxemia y trastornos ventilatorios. La participación de otros mediadores en la regulación del flujo aéreo no es muy clara. Alfa₁-antitripsina (α_1 AT) es una proteína producida por el hígado, cuya disminución en suero o la expresión de alguna variante genética se asocia con la obstrucción del flujo de aire.

Objetivo: evaluar la relación entre las concentraciones séricas de alfa₁-antitripsina y la dinámica del flujo aéreo en pacientes con enfermedad hepática crónica, descompensada por síndrome hepatopulmonar y sus respectivos controles.

Material y método: estudio observacional, transversal, analítico. Se incluyó a 42 pacientes entre 18 y 70 años, con enfermedad hepática crónica alcohólica, clasificación Child-Pugh B (puntuación 7-9) y C (puntuación >10) con complicación de síndrome hepatopulmonar, o controles sin esta complicación, atendidos en unidades médicas de segundo nivel de la red de Servicios de Salud del Distrito Federal durante noviembre de 2013 a marzo de 2014. Se excluyó a los pacientes con encefalopatía hepática, exposición de riesgo de daño pulmonar, diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o condiciones limitantes de la mecánica ventilatoria. El síndrome hepatopulmonar se diagnosticó mediante prueba de orteodoxia, aunado a síntomas sugerentes. Las concentraciones de α_1 AT sérica se determinaron por nefelometría, mientras que el flujo aéreo se estimó mediante evaluación espirométrica convencional.

Resultados: se incluyó a 28 pacientes con síndrome hepatopulmonar y 14 controles sin éste, pareados por edad. La media de edad fue 57 años, 23 de 42 pacientes eran del sexo masculino. El promedio de α_1 AT fue 27.3 ng/mL. Las concentraciones de α_1 AT mostraron una correlación general demostraron una correlación general de $p=0.27$ (-0.04 a 0.5, $p=0.09$) con los valores del volumen espiratorio forzado del primer segundo (VEF₁), mostrando significación estadística solamente en el grupo sin síndrome hepatopulmonar ($p=0.52$ [0.12 a 0.77, $p=0.01$]) en el grupo sin síndrome hepatopulmonar vs $p=0.25$ (-0.08 a 0.53, $p=0.13$) en el grupo con síndrome hepatopulmonar). El análisis de regresión

Elizabeth Rodríguez-Romero¹
Juan Antonio Suárez-Cuenca^{1,2}
Alberto Melchor-López¹
César Iván Elizalde-Barrera¹
David Dávila-Sosa¹
José Enrique Martínez-Hernández²
Eduardo Gómez-Cortés¹
Rebeca Pérez-Cabeza de Vaca²
Paul Mondragón-Terán²
Nayeli Gabriela Jiménez-Saab¹

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco y Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

²División de Investigación Biomédica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, DF.

Recibido: 21 de noviembre 2014

Aceptado: 25 de marzo 2015

Correspondencia: Dra. Elizabeth Rodríguez Romero
Servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco
Av. México Coyoacán s/n
03340 México, DF

Este artículo debe citarse como

Rodríguez-Romero E, Suárez-Cuenca JA, Melchor-López A, Elizalde-Barrera CI y col. Las concentraciones séricas de alfa₁-antitripsina se relacionan con el grado de obstrucción del flujo aéreo en pacientes con hepatopatía crónica libre de síndrome hepatopulmonar. Med Int Méx 2015;31:248-253.

logística multinomial mostró que la edad es predictor independiente de la obstrucción del flujo aéreo ($\exp[B] 21.9$; $p=0.02$) y una limitación en la capacidad vital forzada puede predecir obstrucción del flujo aéreo, específicamente en pacientes con síndrome hepatopulmonar ($\exp[B]=1.38$; $p=0.03$).

Conclusiones: las concentraciones séricas de α_1 AT se relacionan con el grado de obstrucción del flujo aéreo, particularmente en pacientes con hepatopatía crónica libre de síndrome hepatopulmonar.

Palabras clave: alfa₁-antitripsina, obstrucción, espirometría, hepatopatía, síndrome hepatopulmonar.

Serum levels of alpha₁-antitrypsin are related to degree of airflow obstruction in patients with chronic hepatopathy without hepatopulmonary syndrome

ABSTRACT

Background: Most patients with advanced liver disease have some lung complication, which worsens the prognosis of morbidity and mortality. The hepatopulmonary syndrome (HPS) is a common respiratory dysfunction in patients with chronic liver disease (CLD), which associates to intrapulmonary shunts and local nitric oxide deficiency, clinically manifested by hypoxemia and respiratory disorders. The participation of other mediators in regulating the airflow is not very clear. Alpha₁-antitrypsin (α_1 AT) is a protein produced by the liver, and decreased serum levels of α_1 AT or the expression of genetic variants results in airflow obstruction.

Objective: To evaluate the relation between serum levels α_1 AT and the airflow dynamics in patients with CLD decompensated by HPS, as well as in their respective controls.

Material and methods: An observational, analytical cross sectional study included 42 patients aged 18 to 70 years old, with alcoholic CLD Child-Pugh score B (score 7-9) and C (score >10), complicated by HPS, or controls lacking such complication. Patients were treated in second level medical units from the Federal District Health Services from November 2013 to March 2014. Patients with hepatic encephalopathy, risk exposure to lung injury, COPD diagnosis or limiting respiratory conditions were excluded. The HPS was diagnosed by testing ortodoxia plus additional suggestive symptoms. α_1 AT serum levels were determined by nephelometry, while airflow was estimated by standard spirometric test.

Results: The study included 28 patients with HPS and 14 controls matched for age without HPS. The mean age was 57 years old, 23 of 42 patients were male. Mean serum level of α_1 AT was 27.3 ng/mL. α_1 AT levels showed an overall correlation $r=0.27$ (-0.04 to 0.5, $p=0.09$) with

FEV₁ values showing statistical significance only in the group without HPS ($r=0.52$ [0.12 to 0.77], $p=0.01$) vs 0.25 (-0.08 to 0.53, $p=0.13$) in the group with HPS. The multinomial logistic regression analysis showed that age was an independent predictor of airflow obstruction ($\exp[B]$ 21.9, $p=0.02$) and a limitation in the forced vital capacity may predict airflow obstruction, specifically in patients with HPS ($\exp[B]$ 1.38, $p=0.03$).

Conclusions: Serum levels of α_1 AT are related to the degree of airflow obstruction, particularly in patients with CLD free of HPS.

Key words: alpha₁-antitrypsin, obstruction, spirometric test, hepatopulmonary syndrome.

ANTECEDENTES

La cirrosis hepática es un problema de salud pública en México. La mayoría de los pacientes con enfermedad hepática avanzada tienen alguna disfunción pulmonar, lo que empeora el pronóstico de morbilidad y mortalidad.¹ El síndrome hepatopulmonar es una disfunción pulmonar frecuente en pacientes con enfermedad hepática crónica, originada aparentemente por cortocircuitos y concentraciones disminuidas de óxido nítrico en la zona pulmonar, con expresión clínica mediante hipoxemia y atrapamiento aéreo.^{2,3}

Se ha sugerido que el grado de insuficiencia hepática, la hipertensión portal y la neumopatía crónica pueden repercutir negativamente en la hipoxemia en pacientes con síndrome hepatopulmonar.¹ Sin embargo, los elementos fisiopatológicos responsables en la obstrucción del flujo aéreo aún no son claros. Alfa₁-antitripsina (α_1 AT) es una proteína producida por el hígado, cuya disminución en el plasma o la expresión de sus variantes genéticas se asocian con obstrucción del flujo de aire.⁴ En este estudio se evaluó la relación entre las concentraciones séricas de α_1 AT y la capacidad de flujo aéreo en

pacientes con daño hepático crónico descompensado por síndrome hepatopulmonar y sus respectivos controles.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, transversal, analítico. Se incluyó a 42 pacientes entre 18 y 70 años de edad con insuficiencia hepática crónica de causa alcohólica, clasificación Child-Pugh B (puntuación 7-9) y C (puntuación >10), diagnosticados con síndrome hepatopulmonar durante su hospitalización en unidades médicas de segundo nivel de la red de Servicios de Salud del Distrito Federal, de noviembre de 2013 a marzo de 2014. Se excluyó a los pacientes con exposición de riesgo de daño pulmonar, como combustión de biomasa o tabaquismo intenso. También se excluyó a los sujetos con diagnóstico previo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, curso clínico actual con encefalopatía hepática o condicionante de dificultad respiratoria, como ascitis, neumonía, atelectasia o asma bronquial. Durante la hospitalización se obtuvo información clínica mediante la aplicación de un cuestionario y resultados de datos de laboratorio, incluido un análisis gasométrico.



El síndrome hepatopulmonar se evaluó mediante prueba de ortodoxia, definida como disminución en la saturación de oxígeno mayor a 5% o descenso mayor a 4 mmHg en la PaO₂ al pasar de posición supina a erecta; además de alguno de los siguientes síntomas: disnea, cianosis o platipnea. Se incluyó un grupo control de pacientes con hepatopatía crónica sin síndrome hepatopulmonar, para comparación.

Para la determinación sérica de α₁AT, a los pacientes se les extrajeron 5 mL de sangre sin anticoagulante y se separó el suero mediante centrifugación. Las muestras se mantuvieron en congelación a -20°C, con un procesamiento definitivo en un periodo menor a cuatro semanas. Las concentraciones séricas de α₁AT se determinaron mediante ensayo nefelométrico en un sistema automatizado Beckman Coulter Olympus AU680, que consiste en la combinación del suero del paciente con inmunopartículas de anticuerpo anti-α₁AT para formar inmunoagregados con un perfil característico de absorción de luz que permite estimar la concentración de α₁AT mediante absorciometría y correlación con una curva estándar de calibración.

La capacidad del flujo aéreo se estimó mediante una prueba de espirometría. Con el paciente sentado en una silla fija con descansabrazos, con el tórax en posición erguida y la cabeza ligeramente elevada, se le colocó pinza nasal y boquilla sujeta con los dientes y sellada con los labios. Se instruyó al paciente para realizar una inhalación rápida y completa, seguida de una exhalación con esfuerzo máximo y sostenido.

El análisis estadístico se realizó mediante medidas de resumen, como mediana y cuartiles para las variables clínico-demográficas. Se realizó prueba de Kolmogorov-Smirnoff para determinar el patrón de distribución de las variables. Para el análisis inferencial se aplicó correlación de

Pearson y análisis de riesgo de asociación para evaluar la relación entre las concentraciones plasmáticas de α₁AT y las variables del perfil espirométrico. Además, se aplicó un análisis de regresión logística multinomial para identificar variables predictoras independientes de obstrucción de flujo de aire. Se consideró diferencia estadísticamente significativa cuando el valor de p fue menor de 0.05.

RESULTADOS

La población de estudio incluyó a 42 pacientes, cuyas características se muestran en el Cuadro 1. La media de edad fue 57 años, 23 de 42 pacientes eran del sexo masculino. Se incluyó a 28 pacientes con síndrome hepatopulmonar y 14 controles sin síndrome hepatopulmonar, pareados por edad, para comparación.

Cuadro 1. Características clínico-demográficas basales de la población de estudio

	Mediana	Cuartiles 25-75
Edad (años)	52	44-57
Clasificación Child-Pugh	9	7-11
Bilirrubina total (mg/dL)	3.6	2.1-10.8
Albumina (g/dL)	2.3	1.7-2.7
Aspartato aminotransferasa (U/L)	88	51-132
Alanino aminotransferasa (U/L)	39	28-53
Gamma glutamiltranspeptidasa (U/L)	120	71-311
Tiempo de protrombina (segundos)	15	12.4-19.5
Tiempo parcial de tromboplastina (segundos)	33	27.8-38.4
Índice estandarizado internacional	1.5	1.34-1.96
FEV ₁ (%)	64	52-90
FEV ₁ /FVC	74	79-80
α ₁ AT (ng/mL)	24	22-32

Se muestran la mediana y dispersión de cuartiles 25 y 75 de las variables correspondientes a características basales de la población estudiada, así como el índice estandarizado internacional; FEV₁: volumen espiratorio forzado del primer segundo; FEV₁/FVC: índice del volumen espiratorio forzado del primer segundo sobre la capacidad vital forzada; α₁AT: alfa₁-antitripsina.

El promedio de α_1 AT fue 27.3 ng/mL, con intervalo de 19 a 45 ng/mL. Las concentraciones de α_1 AT mostraron una correlación general de $p=0.27$ (-0.04 a 0.5, $p=0.09$) con los valores del volumen espiratorio forzado del primer segundo (VEF₁). Esta correlación resultó estadísticamente significativa sólo en el grupo sin síndrome hepatopulmonar ($p=0.52$ [0.12 a 0.77, $p=0.01$], en el grupo sin síndrome hepatopulmonar vs 0.25 [-0.08 a 0.53, $p=0.13$] en el grupo con síndrome hepatopulmonar), como se observa en la Figura 1.

Para el análisis de asociación se tomó como punto de corte a la mediana de las concentraciones de α_1 AT, en el grupo con síndrome hepatopulmonar (mediana 23 ng/mL, intervalo 19-45 ng/mL) y en los controles sin síndrome hepatopulmonar (32 ng/mL, intervalo 19-34 ng/mL). De acuerdo con este valor de discriminación, una concentración baja de α_1 AT se asoció con la obstrucción de flujo de aire del volumen espiratorio forzado del primer segundo (FEV₁ <64) con RR=1.3, IC95% 0.5-3.5, $p=0.43$ en el grupo con síndrome hepatopulmonar, y con RR=1.6, IC95% 0.1-20, $p=0.64$ en el grupo control.

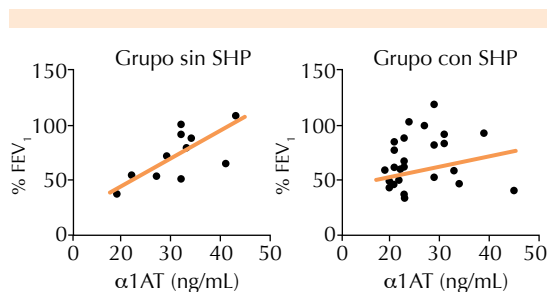


Figura 1. Relación de las concentraciones séricas de α_1 AT entre los grupos de comparación de síndrome hepatopulmonar. Se muestra la distribución de las concentraciones séricas de α_1 AT en relación con los valores de porcentaje del volumen de espiración forzada del primer segundo (FEV₁), tanto en los grupos sin y con síndrome hepatopulmonar.

SHP: síndrome hepatopulmonar; α_1 AT: alfa₁-antitripsina.

El análisis de regresión logística multinominal evidenció que la edad mayor a 52 años es un predictor independiente de la obstrucción del flujo aéreo (exp[B] 21.9; $p=0.02$), capaz de modificar el riesgo asociado con las concentraciones bajas de α_1 AT; mientras que la capacidad vital forzada (FVC) menor a 65% mostró capacidad de predecir obstrucción del flujo aéreo (exp[B]=1.38; 0.03), específicamente en pacientes con síndrome hepatopulmonar.

DISCUSIÓN

El síndrome hepatopulmonar es una complicación frecuente que aparece en etapas avanzadas de daño hepático crónico.^{5,6} Varios factores se asocian con la aparición de esta complicación. Los cortocircuitos portosistémicos, la disminución de la capacidad fagocítica en las poblaciones celulares del hígado y la traslocación bacteriana en la zona intestinal permiten que diferentes citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral, IL-1 e IL-8) y angiogénicas, bacterias y endotoxinas alcancen la circulación pulmonar y favorezcan el daño endotelial y reclutamiento de macrófagos en la zona pulmonar.⁷

A pesar de que la α_1 AT es una proteína sintetizada en el hígado y que sus deficiencias o variantes genéticas se asocian con el deterioro de la función pulmonar, su participación en la aparición del síndrome hepatopulmonar en el contexto de hepatopatía crónica se ha explorado poco.

Este estudio incluyó una población de pacientes con daño hepático crónico de origen alcohólico, con distribución heterogénea respecto al sexo, con mediana de edad más joven y grado de obstrucción de flujo aéreo ligeramente mayor respecto a las características de los pacientes descritas en estudios similares.⁸

Con el análisis de los datos se evidenció una relación negativa entre las concentraciones de α_1 AT y el grado de obstrucción del flujo aéreo,

determinada mediante el marcador del volumen espiratorio forzado del primer segundo (FEV₁). De manera inesperada, esta relación resultó particularmente significativa en el grupo control sin síndrome hepatopulmonar, mientras que la edad se comportó como predictor independiente y de interacción positiva de obstrucción del flujo aéreo. La interpretación de estos resultados debe ser cuidadosa debido a los efectos potenciales por la heterogeneidad de la población, el tamaño de muestra y el diagnóstico de síndrome hepatopulmonar mediante determinaciones no invasivas.

Nuestros resultados sugieren la participación de α_1 AT como parte de los mecanismos que regulan el flujo aéreo en los pacientes con daño hepático crónico; mientras que su baja correlación en pacientes complicados con síndrome hepatopulmonar sugiere un escenario fisiopatológico distinto para esta subpoblación, en la que la restricción pulmonar (capacidad vital forzada disminuida) se comportó como predictor independiente de obstrucción del flujo aéreo. Otros estudios también sugieren mecanismos específicos asociados con la población de pacientes cirróticos complicados con síndrome hepatopulmonar, como concentraciones séricas más elevadas de endotelina-1,⁹ lo que podría asociarse con la restricción pulmonar observada en esta subpoblación de pacientes.

La relevancia de que las concentraciones séricas de α_1 AT estén relacionadas con la obstrucción de flujo aéreo, al menos en una subpoblación de pacientes, radica en la posibilidad de su identificación temprana y su reversión potencial. Se ha observado que padecimientos pulmonares, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, son frecuentes en pacientes con daño hepático crónico y repercuten de manera negativa en la morbilidad y mortalidad. La determinación de α_1 AT podría identificar de manera temprana a los pacientes con hepatopatía crónica no complicada que tengan mayor riesgo de obstrucción del flujo aéreo y permitir establecer medidas

preventivas tempranas, como la administración de broncodilatadores. Esta hipótesis tendrá que someterse a prueba en estudios subsecuentes.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio sugieren que las concentraciones séricas de alfa-1-antitripsina están relacionadas con el grado de obstrucción del flujo aéreo en pacientes con hepatopatía crónica libre de complicaciones ventilatorias, como el síndrome hepatopulmonar.

Agradecimientos

Los autores reconocen y agradecen el apoyo técnico de los laboratorios Microtec, así como el apoyo del Programa E015-Investigación Científica y Tecnológica del ISSSTE.

REFERENCIAS

1. Nevzorova VA, Pestrikova TL, Kochetkova EA, Osvald M, et al. Hepatopulmonary syndrome characteristics in hepatic cirrhosis associated with COPD. *Ter Arkh* 2009;81:15-19.
2. Halank M, Ewert R, Seyfarth HJ, Hoeffken G. Portopulmonary hypertension. *J Gastroenterol* 2006;41:837-847.
3. Cheng TO. Mechanisms of platypnea-orthodeoxia: What causes water to flow uphill? *Circulation* 2002;105:47.
4. Lara B. EPOC y déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol* 2010;46:2-8.
5. Moller S, Henriksen JH. Cardiopulmonary complications in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:526-538.
6. Martinez-Palli G, Vidal JB, Beltran J, Taura P. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome: two different entities affecting pulmonary vasculature in liver disease. *Crit Care Med* 2005;33:269.
7. Herve P, Le Pavec J, Sztrymf B, Decante B, et al. Pulmonary vascular abnormalities in cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:141-159.
8. Minakata Y, Ueda H, Akamatsu K, Kanda M, et al. High COPD prevalence in patients with liver disease. *Intern Med* 2010;49:2687-2691.
9. Khoshbaten M, Rostami Nejad M, Ansarin K, Fatemi R, et al. The association between clinical symptoms, laboratory findings and serum endothelin 1 concentrations, in cirrhotic patients with and without hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2012;5:13-19.



Italdermol® G

Ciro Marco V Porras-Méndez
A Emilio Reyes-Jiménez
José O Terán-González
Luis J Castro-D'Franchis

Servicio de Medicina Interna, Hospital Central Norte,
Petróleos Mexicanos, México, DF.

Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes del Hospital Central Norte de Pemex con infección por VIH en tratamiento antirretroviral

RESUMEN

Antecedentes: la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se considera una enfermedad crónica debido al tratamiento antirretroviral y a la aparición de afecciones no relacionadas con la misma, como el síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular.

Objetivo: determinar la prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes con infección por VIH, en tratamiento antirretroviral, adscritos al Hospital Central Norte de Pemex.

Material y método: estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal para determinar la prevalencia de síndrome metabólico y su relación con el tratamiento antirretroviral en 40 pacientes con VIH adscritos al Hospital Central Norte de Pemex, en el que se utilizó la prueba χ^2 .

Resultados: el síndrome metabólico se encontró en 35 de 40 pacientes en tratamiento antirretroviral. La hipertrigliceridemia es el trastorno metabólico más frecuente, con media de 259.85 mg/dL ($\chi^2=0.57$). El grupo antirretroviral con mayor asociación con el síndrome metabólico fue el de inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR), en 30 pacientes ($\chi^2=0.32$).

Conclusiones: el síndrome metabólico afecta con mayor frecuencia a los pacientes con VIH, principalmente los que reciben inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa. La prevalencia de síndrome metabólico fue muy elevada en la población estudiada, lo que nos lleva a establecer medidas de prevención primaria e intervenciones tempranas para disminuir la morbilidad, la mortalidad y los costos que generan las complicaciones de esta afección.

Palabras clave: síndrome metabólico, virus de inmunodeficiencia humana, antirretrovirales.

Prevalence of metabolic syndrome in patients of the North Central Hospital of Pemex with HIV-infection in antiretroviral treatment

ABSTRACT

Background: Infection with human immunodeficiency virus (HIV) is considered a chronic disease with use of antiretroviral therapy and the

Recibido: 10 de diciembre 2014

Aceptado: 12 de marzo 2015

Correspondencia: Dr. Marco V Porras Méndez
Hospital Central Norte, Pemex
Campo Matillas 52
02720 México, DF
marcoporras86.mp@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Porras-Méndez CMV, Reyes-Jiménez AE, Terán-González JO, Castro-D'Franchis LJ. Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes del Hospital Central Norte de Pemex con infección por VIH en tratamiento antirretroviral. Med Int Méx 2015;31:254-258.

development of illnesses unrelated to it, such as metabolic syndrome and cardiovascular diseases.

Objective: To determine the prevalence of metabolic syndrome in patients with HIV-infection, in antiretroviral treatment, ascribed at North Central Hospital of Pemex.

Material and method: A descriptive, observational, retrospective, cross-sectional study was done to determine the prevalence of metabolic syndrome and its relationship to antiretroviral treatment in HIV patients assigned in the North Central Hospital of Pemex; study χ^2 test was used.

Results: Metabolic syndrome was found in 35 of 40 patients on antiretroviral treatment. The most frequent metabolic disorder was hypertriglyceridemia with an average of 259.85 mg/dL ($\chi^2=0.57$). Antiretroviral group with the highest association with metabolic syndrome was of nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) in 30 patients ($\chi^2=0.32$).

Conclusions: Metabolic syndrome occurs more frequently in patients with HIV mainly receiving NRTIs. The prevalence of metabolic syndrome is high in the population studied, leading us to establish measures of primary prevention, early intervention and thus reduce the morbidity, mortality and costs resulting from the complications of metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, HIV, antiretroviral.

ANTECEDENTES

En la actualidad, la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se considera y trata como una enfermedad crónica debido al advenimiento del tratamiento antirretroviral, que surgió a mediados del decenio de 1990,¹⁻³ y que ha prolongado la supervivencia de los pacientes infectados; sin embargo, se asocia con la aparición de múltiples afecciones no relacionadas con el padecimiento, como enfermedad cardiovascular, renal, hepática, cáncer, así como síndrome metabólico.^{4,5}

Lo anterior tiene gran importancia porque las personas infectadas con el VIH padecen múltiples complicaciones relacionadas con el tratamiento antirretroviral, entre las principales destaca el síndrome metabólico, que, según los

hallazgos en la bibliografía, lo padecerá 50% de los pacientes en tratamiento con inhibidores de proteasas,^{2,6} debido a los cambios en las lipoproteínas circulantes que éstos inducen; este fenómeno tiene alta repercusión en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes y en el incremento de los costos de salud.²

En este artículo se mostrarán las alteraciones metabólicas relacionadas con el tratamiento antirretroviral, particularmente con los inhibidores de la proteasa, se toma como modelo el tratamiento con lopinavir-ritonavir en una población adscrita al Hospital Central Norte de Pemex.

Al conocer la prevalencia en nuestro estudio, tendremos una herramienta importante para crear estrategias de prevención que, a su vez, puedan disminuir la aparición del síndrome

Italdermol® G

metabólico y así reducir la morbilidad y mortalidad de los pacientes, además de los costos que esto genera.

No existen datos estadísticos puntuales en nuestro país acerca de la relación entre tratamiento antirretroviral y síndrome metabólico; sin embargo, en 2006, Castro y colaboradores publicaron un estudio en el que encontraron mayor asociación de alteraciones en los lípidos séricos con la prescripción de inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR), y proponen que existen múltiples vías patogénicas, incluso el efecto sinérgico entre los distintos subgrupos de antirretrovirales, que podrían explicar estas dislipidemias.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal, en el que se revisó el perfil metabólico en los expedientes electrónicos de los pacientes y, con base en esto, según los criterios de la ATP III, se tomaron en cuenta los pacientes que cumplían con los criterios de síndrome metabólico, así como el esquema de tratamiento antirretroviral que recibían, mediante los siguientes criterios de inclusión: pacientes adscritos a la clínica de VIH del Hospital Central Norte de Pemex, con edad ≥ 18 años, con infección por VIH y que hubieran recibido tratamiento con antirretrovirales durante al menos tres meses.

Se excluyeron los pacientes con padecimientos neoplásicos u oncohematológicos, con criterios de síndrome metabólico antes de recibir tratamiento antirretroviral, así como a las pacientes embarazadas.

RESULTADOS

La selección de pacientes se realizó de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión

previamente establecidos. En relación con esta selección, obtuvimos una muestra conformada por 40 pacientes: 34 hombres y 6 mujeres.

La finalidad de este estudio fue determinar la prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes con infección por VIH, en tratamiento antirretroviral, adscritos al Hospital Central Norte de Pemex. La limitante a la que nos enfrentamos fue no controlar los factores exógenos relacionados con la dieta, para control metabólico, al desconocer las implicaciones de ésta en la génesis de la afección; asimismo, no se pudo efectuar el cálculo de la muestra debido al tamaño de la población estudiada.

El síndrome metabólico apareció en 35 de 40 pacientes, con 29 pacientes masculinos; todas las mujeres del estudio tuvieron esta asociación, al cumplir las seis pacientes con al menos tres criterios.

La hipertrigliceridemia fue el principal trastorno metabólico, con media de 259.85 mg/dL, cifra mínima de 67 mg/dL y máxima de 1,701 mg/dL, encontrando menos prevalente la alteración en el perímetro abdominal. De acuerdo con la bibliografía, los pacientes infectados por VIH tienen concentraciones elevadas de colesterol total, así como elevación de los triglicéridos como principal característica.⁷⁻⁹

Estos datos se correlacionaron con nuestro universo de población debido a que la hipertrigliceridemia fue el principal trastorno metabólico asociado con el tratamiento antirretroviral. Al tomar como base a nuestra población, el grupo antirretroviral con mayor asociación con síndrome metabólico fue el de inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa, contrario a lo reportado en otras poblaciones, en las que se menciona a los inhibidores de proteasas como los principales antirretrovirales asociados con el síndrome metabólico en pacientes con VIH; este

dato le otorga a nuestro estudio una característica distinta con respecto a otros.

El grupo de edad con mayor prevalencia de síndrome metabólico fue de 40 a 60 años, con 16 de 40 pacientes, con promedio de edad de 51 años para los hombres y 44 años para las mujeres. La edad mínima en nuestra población fue 18 años y la máxima de 79, con promedio general, sin consideración de género, de 50 años (Figura 1).

DISCUSIÓN

Pudimos determinar la similitud de nuestra población con otras estudiadas anteriormente al encontrar prevalencia de síndrome metabólico asociado con tratamiento antirretroviral en 35 de 40 pacientes adscritos al Hospital Central Norte de Pemex, los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa fueron el tratamiento antirretroviral con mayor asociación; contrario a lo reportado, donde los inhibidores de proteasas son los de mayor asociación con síndrome metabólico.

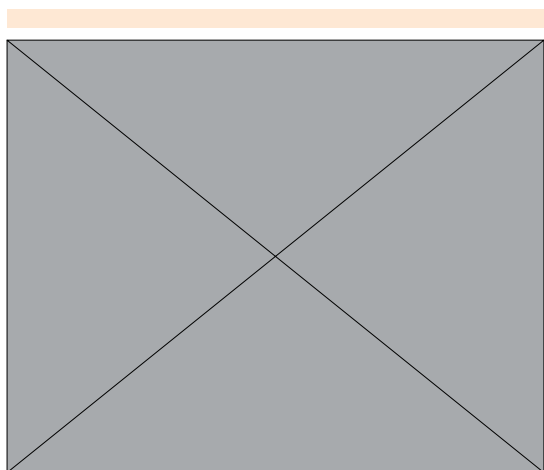


Figura 1. Grupo de edad con mayor prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con VIH.

CONCLUSIONES

Aun cuando el análisis obtenido no muestra diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de antirretrovirales, la prevalencia de síndrome metabólico es muy elevada en la población estudiada y cobra importancia por la alta repercusión en la morbilidad y mortalidad de los pacientes, así como en los costos que se generan por esta comorbilidad en nuestro hospital, porque la asociación entre síndrome metabólico y tratamiento antirretroviral condiciona mayor riesgo cardiovascular, con mayor riesgo de alguna afección que deteriore las condiciones generales del paciente, además del aumento en los costos para el tratamiento de las comorbilidades.

Consideramos importante continuar con este tipo de estudios, controlando el mayor número de variables, como la dieta, para de esta manera aislar al tratamiento antirretroviral como el causante del síndrome metabólico, así como conocer el estado metabólico de los pacientes previo al inicio del tratamiento antirretroviral.

REFERENCIAS

1. Malvestutto CD, Aberg JA. Coronary heart disease in people infected with HIV. *Cleve Clin J Med* 2010;77:547-556.
2. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet* 2013;382:1525-1533.
3. Ferreira Rdos S, Cassaro DC, Domingos H, Pontes ER, et al. The effects of a diet formulation with oats, soybeans, and flax on lipid profiles and uricemia in patients with AIDS and dyslipidemia. *Rev Soc Bras Med Trop* 2013;46:691-697.
4. Baggaley R, White RG, Boily MC. HIV transmission risk through anal intercourse: systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention. *Int J Epidemiol* 2010;39:1048-1063.
5. Grant PM, Komarow L, Andersen J, Sereti I, et al. Risk factor analyses for immune reconstitution inflammatory syndrome in a randomized study of early vs deferred ART during an opportunistic infection. *PLoS One* 2010;5:11416.

Italdermol[®] G

6. Fitch K, Abbara S, Lee H, Stavrou E, et al. Effects of lifestyle modification and metformin on atherosclerotic indices among HIV-infected patients with the metabolic syndrome. *AIDS* 2012;26:587-597.
7. Paula AA, Falcão MC, Pacheco AG. Metabolic syndrome in HIV-infected individuals: underlying mechanisms and epidemiological aspects. *AIDS Res Ther* 2013;10:32.
8. Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014;35:1373-1381.
9. Lacerda HR, et al. Association of inflammatory cytokines and endothelial adhesion molecules with immunological, virological, and cardiometabolic disease in HIV-infected individuals. *J Inter Soc Inter Cytokine Res* 2014;34:385-393.

Modificación de los índices psicométricos de los exámenes departamentales diseñados para la evaluación de los residentes de Medicina Interna del posgrado de la Facultad de Medicina, UNAM, en función de cinco o cuatro opciones de respuesta

Perla Patricia Borrego-Mora¹
Marco Antonio Santana-Borrego²

¹ Departamento de Evaluación, Posgrado, Facultad de Medicina, UNAM.

² PTA Sistemas, empresa de desarrollo de software.

RESUMEN

Antecedentes: el número de opciones se ha discutido ampliamente entre los partidarios de los ítems de opción múltiple. Se puede elegir la confiabilidad, validez o ambas como criterio para establecer un número de alternativas de respuesta.

Objetivo: analizar si al disminuir de cinco a cuatro opciones de respuesta se modifican las propiedades psicométricas de los exámenes departamentales diseñados para la evaluación de los residentes de especialidades médicas y, por ende, la calidad del instrumento de evaluación.

Material y método: estudio comparativo cuasiexperimental en el que se aplicó un examen con 300 preguntas de opción múltiple en dos versiones: cinco y cuatro opciones de respuesta a dos grupos de 117 residentes de Medicina Interna cada uno.

Resultados: se obtuvo un coeficiente de correlación de 0.925 ($p < 0.05$), el coeficiente de confiabilidad con IC a 95% para cinco opciones fue de 0.913 y para cuatro opciones fue de 0.905. El índice de dificultad para cinco opciones fue de 63 y para cuatro fue de 65; 54% de los reactivos tuvo mejor índice de dificultad en la versión de cinco opciones. La correlación punto biserial para cinco y cuatro opciones fue de 0.16 y 0.18, respectivamente.

Conclusiones: en la versión con cuatro opciones, 54% de los reactivos los contestó un mayor número de residentes, incluidos los de bajo rendimiento, éstos los pudieron acertar al azar (20% de probabilidad), lo que permite que residentes limítrofes obtengan calificación aprobatoria. Al comparar ambas versiones, con cuatro opciones resulta 44% de reactivos con índice de discriminación menor, lo que indica que esa versión tiene menor capacidad de discriminar entre los residentes de puntuación alta y baja. Al observar estas modificaciones consideramos que cinco opciones son mejores que cuatro para la evaluación de los residentes de especialidades médicas.

Palabras clave: preguntas de opción múltiple, cinco y cuatro opciones de respuesta, índice de discriminación, índice de confiabilidad, índice de dificultad, índices psicométricos.

Recibido: 29 de enero 2015

Aceptado: 14 de abril 2015

Correspondencia: Perla Patricia Borrego Mora
Subdivisión de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
Av. Universidad 3000
0410 México, DF
patriciaborregomora@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Borrego-Mora PP, Santana-Borrego MA. Modificación de los índices psicométricos de los exámenes departamentales diseñados para la evaluación de los residentes de Medicina Interna del posgrado de la Facultad de Medicina, UNAM, en función de cinco o cuatro opciones de respuesta. Med Int Méx 2015;31:259-273.

Modification of psychometric indexes of departmental examinations designed to assess residents of Internal Medicine, Graduate School of Medicine, UNAM, according to five or four answer choices

ABSTRACT

Background: The number of options has been widely discussed among the supporters of the multiple-choice items. It is possible to choose the reliability, validity, or both as a criterion for establishing a number of possible answers.

Objective: To analyze if reducing for five to four options of answer modifies psychometric properties of departmental exams designed to assess medical specialties residents and, thus, the quality of assessment instrument.

Material and method: A comparative quasi-experimental study was done applying a test with 300 multiple choice questions in two versions: 5 and 4 possible answers to two groups of 117 internal medicine residents, each one.

Results: We obtained a correlation coefficient of 0.925 ($p < 0.05$), the coefficient of reliability with 95% CI for five answers was 0.913 and for four options was 0.905. The index of difficulty for five options was 63 and for four was 65, 54% of the items had a better index of difficulty in the version of five options. The point biserial correlation for five and four options was 0.16 and 0.18, respectively.

Conclusions: In the version with four options, 54% of the items answered a greater number of residents, including low achievers; they could hit the random (20% probability), allowing bordering residents to obtain a passing grade. By comparing the two versions, with four options 44% were reactive with a lower discrimination index, which indicates that they were less able to discriminate between residents of high and low score. By observing these changes we believe that five options are better than four to assess medical specialties.

Key words: multiple choice questions, five and four response options, discrimination index, reliability index, difficulty index, psychometric indexes.

ANTECEDENTES

Las pruebas son un conjunto homogéneo y estandarizado de ítems cuyo objetivo es la evaluación cuantitativa en condiciones riguro-

samente estandarizadas de rasgos y atributos psicológicos y educacionales. Cronbach sugiere que las pruebas se refieren a "...procedimiento sistemático para observar la conducta y describirla con la ayuda de escalas numéricas o

categorías establecidas [...], el evaluador recoge información preguntando y observando a todas las personas de la misma manera, en la misma o en comparables situaciones".¹

Las pruebas constan de preguntas, tareas, estímulos, situaciones, etcétera, que intentan poner en relieve una muestra de las conductas del sujeto, representativa de la característica que se quiere apreciar o medir; contiene preguntas estructuradas destinadas a evaluar la frecuencia o intensidad en que se manifiesta determinado atributo o rasgo (dominio del conocimiento).²

Entre las pruebas, las construidas en opción múltiple son las más recomendadas y útiles; éstas se han centrado en una serie de reglas metodológicas en cuanto al formato y escritura, entre las que se encuentra la redacción de las opciones de respuesta, que deben parecer razonables a los estudiantes que tienen menos conocimientos que la mayoría de sus compañeros de clase.^{3,4}

Cada uno de los distractores debe diferir de la opción correcta en un solo aspecto; de todas las opciones, la correcta es la única que reúne todos los elementos apropiados o definitorios. Un buen distractor es el que se aproxima inexactamente a la opción correcta. Si los distractores difieren demasiado de la opción correcta, éstos dejan de ser plausibles y el reactivo pierde validez, así que deben producirse distractores que se alejen un poco, aunque no demasiado, de la opción correcta.

Según Ebel, la producción sistemática de errores puede ayudar a clasificar todos los errores posibles en que se puede incurrir en un procedimiento. Esto es muy útil para el análisis de errores en el aprendizaje de ciertas habilidades.⁵

El número de opciones es quizá lo discutido más intensamente entre los partidarios de los ítems de

opción múltiple. Ha habido discusiones fuertes en cuanto a tres, cuatro y cinco opciones. Los que están contra cinco opciones creen que tres e incluso cuatro opciones aumentan la probabilidad de que un estudiante adivine la respuesta correcta. Los que están a favor de tres opciones insisten que sus pruebas pueden ser tan eficaces como una de cuatro y cinco opciones, porque los distractores adicionales probablemente son menos factibles.

Una vez que se decide el número de opciones deseadas, es recomendable utilizar todos los ítems con este número de opciones en todo el examen para reducir la posibilidad de errores.³

Los primeros estudios del número de opciones de respuesta en una prueba se remontan hasta el primer tercio del siglo XX y se centran principalmente en pruebas diseñadas para evaluar el rendimiento académico. De acuerdo con Lord, entre los primeros en investigar este tema está Toops. En general, los autores coinciden en señalar que tres es el número óptimo de alternativas de respuesta porque permite garantizar la adecuada fiabilidad de los instrumentos que evalúan el rendimiento académico.^{6,7} Los estudios empíricos posteriores parecen confirmar esta conclusión,⁸⁻¹⁰ que tiene el respaldo desde la perspectiva de la Teoría Clásica de los Tests^{2,9-15} y de la Teoría de Respuesta a los Ítems.^{16,17} En la misma línea, Rogers y Harley¹⁵ señalan que para este tipo de instrumentos tres opciones de respuesta son tan buenas como cuatro o cinco en términos de discriminación del ítem, de la consistencia interna y del error estándar.¹⁸⁻²³

Otros autores sostienen que basta con utilizar dos o tres alternativas de respuesta, otros sugieren utilizar desde cinco a siete opciones hasta un máximo de 25 alternativas de respuesta para maximizar las propiedades psicométricas del instrumento.²⁴⁻³⁰

Existen discrepancias respecto de qué criterio utilizar como mejor indicador para establecer un número óptimo de alternativas de respuesta. En general, la mayoría de los investigadores suelen elegir la confiabilidad como criterio.^{20,31-35} Otros, aunque en menor medida, recurren a la validez^{36,37} o simultáneamente a estos dos criterios.^{21,23,26,38,39}

Este problema puede tratarse desde diferentes modelos psicométricos, como la Teoría Clásica de los Tests,^{20,30-32,35} el Análisis Factorial de los Ítems³⁶⁻³⁹ o la Teoría de Respuesta a los Ítems.^{25,40}

La Teoría Clásica de los Tests es el primer modelo propuesto para abordar aspectos relacionados con la confiabilidad del instrumento de medición. Surgió a comienzos del siglo XX, con la formulación que hace Spearman⁴⁰⁻⁴⁴ de lo que hoy se conoce como Modelo de la Puntuación Verdadera o TCT. Posteriormente, Lord y Novick publicaron el libro *Statistical theories of mental tests scores*, en el que se plantea una revisión crítica de la Teoría Clásica de los Tests, al tiempo que proponen nuevas líneas de trabajo, entre las que se encuentra la Teoría de Respuesta a los Ítems.

La Teoría Clásica de los Tests se encarga de establecer un modelo capaz de evaluar las propiedades psicométricas de los instrumentos de evaluación. Específicamente, estudia los factores que influyen en la puntuación observada en las pruebas y propone modelos que permiten estimar la puntuación verdadera obtenida por el sujeto, esto último a partir de inferencias basadas en las puntuaciones observadas.^{3,4,7}

Por tanto, consideramos tres indicadores matemáticos que se constituyen en parámetros de cada pregunta de opción múltiple: confiabilidad, dificultad y discriminación.

Confiabilidad

Es una estimación del grado de consistencia o constancia entre mediciones repetidas efectuadas a los sujetos con el mismo instrumento.

Debido a que en el campo de las ciencias de la conducta es imposible obtener el mismo resultado utilizando el mismo instrumento (someter a un mismo grupo de alumnos a una misma prueba producirá seguramente resultados diferentes, porque los individuos no se comportan dos veces de manera idéntica), los principios en los se apoya el concepto de confiabilidad de una prueba son:

a) *El número de ítems incluidos en la prueba.* Si el número de reactivos es bajo, hay más posibilidades de que los resultados no sean confiables. Un mayor número de reactivos, en general, posee una muestra mayor de lo que se intenta medir y tiende a cancelar los efectos del azar. La tabla de Ebel ilustra esta relación entre la longitud de la prueba y su confiabilidad (Cuadro 1).⁵

Se observa que mientras un examen con cinco reactivos produce confiabilidad de 0.20, uno con 640 la da de 0.97, pero el aumento indiscriminado del número de reactivos influye en la adecuación de la prueba y en el tiempo disponible para su resolución.

Cuadro 1. Relación entre el número de reactivos e índice de confiabilidad, tabla de Ebel

Núm. de reactivos	Confiabilidad
5	0.20
10	0.33
20	0.50
40	0.66
80	0.80
160	0.89
320	0.94
640	0.97
> 640	0.99

b) *Grado de homogeneidad de los elementos.* Las pruebas que traten de comprobar conocimientos o información de un solo tema específico tenderán a ser más confiables que las pruebas globales. Si la decisión del educador es incluir distintos tipos de temas de diversa índole, porque esto conviene a los fines de la evaluación (un examen promocional por ejemplo), debe tener en cuenta que la confiabilidad de los resultados se ve necesariamente disminuida y, por tanto, deberá trabajar en las otras características que tienden a aumentar el grado de confiabilidad.

Índice de confiabilidad (IC) alfa de Cronbach. Alfa depende de la función de dos componentes de la prueba: el número de ítems (o longitud de la prueba) y la proporción de variancia total de la prueba debida a la covariancia entre sus partes (ítems). Ello significa que la fiabilidad de la prueba depende de su longitud y de la covariancia entre sus ítems. Alfa se expresa como: prueba total. Este coeficiente es la forma más habitual de estimación de fiabilidad cuando se aplica el método de consistencia interna en pruebas basadas en la Teoría Clásica de los Tests y se basa en el siguiente modelo matemático (Modelo 1):

$$\alpha = \frac{K}{K-1} \left(1 - \frac{\sum_{i=1}^K \sigma^2 Y_i}{\sigma^2 X} \right)$$

donde:

α : índice de confiabilidad.

Σ : sumatoria de las variancias de los ítems.

σ^2 : variancia de la suma de los ítems.

K: número de ítems.

Dificultad

Es el porcentaje de sustentantes que contestan correctamente una pregunta; lo que permite catalogarlas desde muy fácil hasta muy difícil. Una

prueba que posea dificultad media es superior en confiabilidad de resultados a las que tienen mucha dificultad y a las que resultan muy fáciles. Un buen examen será el que sea superado por algo más de la mitad de los educandos.

En otras palabras, la sucesiva corrección del grado de dificultad de cada pregunta según el porcentaje de alumnos que la respondieron bien en cada uno de los exámenes en los que se la incluyó hace que el educador cuente con un parámetro de dificultad histórico de cada pregunta en sí y, por tanto, incluirá en una prueba el conjunto de preguntas que ya ha mostrado tener dificultad media, independientemente del resultado que arroje el examen conformado en el grupo particular de educandos a los que se examinará.⁴⁵

Discriminación

El grado de discriminación de una pregunta es la capacidad del reactivo de distinguir o discriminar entre los alumnos que dominan la materia sujeta a examen y los que no la dominan (capacidad de separar a los alumnos entre los bien preparados y los mal preparados para el examen); es un parámetro de fundamental importancia.

Una prueba que contenga reactivos con un promedio alto de grado de discriminación logra resultados más confiables que otra que incluya reactivos con menor promedio de ese grado. Si el docente tiene una herramienta informática que evalúe el grado de discriminación de cada pregunta almacenada en su banco, podrá recurrir a aquéllas con mayor grado de discriminación en las pruebas finales, a fin de contrarrestar el efecto de la alta homogeneidad de los reactivos que ese tipo de exámenes debe incluir.

Un cálculo matemático sencillo del grado de discriminación que es de rápida obtención y, por tanto, resulta práctico es el Índice de Pemberton,



que consiste en dividir el grupo de examinados en tres: 27% de mayor puntaje, 27% de menor puntaje y un tercer grupo intermedio. Para calcular el índice se descarta el grupo de resultados intermedios y se resta el número de respuestas correctas de ambos grupos, dividiendo el resultado por el número total de alumnos sometidos al examen, según el siguiente modelo matemático (Modelo 2):

$$D_i = \frac{GA_{\text{aciertos}} - GB_{\text{aciertos}}}{N_{\text{grupo mayor}}}$$

donde:

D_i : índice de discriminación del reactivo i .

GA_{aciertos} : número de aciertos en el reactivo i de 27% de personas con las puntuaciones más altas en la prueba.

GB_{aciertos} : número de aciertos en el reactivo i de 27% de personas con las puntuaciones más bajas en la prueba.

$N_{\text{grupo mayor}}$: número de personas en el grupo más numeroso (GA o GB).

El índice de Pemberton tiene su justificación teórica en el hecho de que un sustentante dé respuesta correcta o incorrecta a un reactivo, sólo provee información para la determinación del grado de dificultad que él mismo encontró en la pregunta, pero nada nos dice del reactivo en sí. El procedimiento correcto para la determinación del grado de discriminación de una pregunta consiste en relacionar la respuesta de un reactivo en particular (correcta o incorrecta) con el resultado del examen de cada sustentante. En otras palabras, la pregunta discriminará bien si es contestada bien por los sustentantes que pasaron satisfactoriamente el examen y mal por los que fracasaron en el examen.

El índice de discriminación de un reactivo debe disminuir si el mismo fue contestado bien por un alumno del grupo inferior, también debe

disminuir si fue contestado mal por un alumno del grupo superior. En consecuencia, el índice aumenta si el reactivo es contestado bien por un alumno del grupo superior y mal por un alumno del grupo inferior (Cuadro 2).

Cuadro 2. Poder de discriminación de los reactivos según su discriminación

Discriminación	Calidad	Recomendaciones
> 0.39	Excelente	Conservar
0.30-0.39	Buena	Posibilidades de mejorar
0.20-0.29	Regular	Necesidad de revisar
0.10-0.19	Mala	Revisar a profundidad o descartar
< 0.10	Pésima	Descartar

Dos indicadores más de la efectividad discriminativa de un reactivo son el punto de correlación biserial y el coeficiente de discriminación. La ventaja de utilizar el coeficiente de discriminación en lugar del índice de discriminación (ID) es que con el primer método se toman en cuenta todas y cada una de las personas evaluadas, mientras que con el segundo, sólo se toma 54% de ellas (27% más alto y 27% más bajo). Además, es un coeficiente de correlación entre las puntuaciones en el ítem y la puntuación global de la prueba. Por tanto, puede ser más sensible para detectar el comportamiento de los ítems, según el siguiente modelo matemático (Modelo 3):

$$CD = \frac{\sum(xy)}{n s_x s_y}$$

donde:

CD: coeficiente de discriminación.

$\sum(xy)$: suma de los productos de las desviaciones de las puntuaciones en el ítem y las puntuaciones en toda la prueba.

n : número de respuestas dadas a esta pregunta.

s_x : desviación típica de las puntuaciones fraccionales para esta pregunta.

s_y : desviación típica de las puntuaciones en todo el cuestionario.

Este parámetro adopta valores entre +1 y -1, los valores positivos indican los ítems que discriminan entre estudiantes competentes y no competentes, en tanto que los valores negativos se dan cuando los ítems son mejor contestados por los estudiantes con calificaciones más bajas.

Coefficiente de correlación biserial (r_{bis})

Se calcula para determinar el grado en que las competencias que mide la prueba también las mide el ítem. El r_{bis} proporciona un cálculo de la correlación producto-momento de Pearson entre la calificación total de la prueba y el continuo hipotético del reactivo, cuando éste se dicotomiza en respuestas correctas e incorrectas.

Correlación del punto biserial (r_{pbis})

Se utiliza para saber si las personas “adecuadas” son las que obtienen las respuestas correctas, qué tanto poder predictivo tiene el reactivo y cómo puede contribuir a las predicciones.

El r_{pbis} nos dice más acerca de la validez predictiva de la prueba que el r_{bis} , porque éste tiende a favorecer los reactivos de dificultad media. También se sugiere que el r_{pbis} es una medida que combina la relación entre el criterio del reactivo y el nivel de dificultad, según el siguiente modelo matemático (Modelo 4):

$$r_{pbis} = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_0}{s_x} \sqrt{\frac{n_1 n_0}{n(n-1)}}$$

donde:

x_1 : media de las puntuaciones totales de los que respondieron correcto un ítem.

x_0 : media de las puntuaciones totales de los que respondieron incorrecto un ítem.

S_x : desviación estándar de las puntuaciones totales.

n_1 : número de sustentantes que respondieron correcto el ítem.

n_0 : número de sustentantes que respondieron incorrecto el ítem.

Coefficiente de correlación de Pearson

Mide la relación lineal entre dos variables aleatorias cuantitativas, el valor de correlación varía en el intervalo [-1, +1].

Si $r=1$, existe una correlación positiva perfecta. El índice indica una dependencia total entre las dos variables, denominada relación directa.

Si $0 < r < 1$, existe una correlación positiva.

Si $r=0$, no existe relación lineal entre las dos variables.

Si $-1 < r < 0$, existe una correlación negativa.

Si $r=-1$, existe una correlación negativa perfecta.

Nuestra hipótesis es que cuando se incluyen cuatro o cinco opciones de respuesta se modifican las propiedades psicométricas de los exámenes departamentales de las especialidades médicas de la Facultad de Medicina de la UNAM.

El objetivo de este artículo es analizar si al disminuir de cinco a cuatro opciones de respuesta se modifican las propiedades psicométricas de los exámenes departamentales diseñados para la evaluación de los residentes de las especialidades médicas y, por ende, la calidad del instrumento de evaluación.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio comparativo cuasiexperimental efectuado en dos grupos de residentes de la especialidad de Medicina Interna a los que se aplicaron dos versiones de examen; una versión a cada grupo.



La variable independiente fue el número de opciones de respuesta. Las variables dependientes fueron: índice de dificultad, de confiabilidad y de discriminación, correlación punto biserial y coeficiente de correlación.

Definición de variables

Número de posibilidades de contestar una pregunta: cuatro y cinco opciones.

Porcentaje de sustentantes que contestan correctamente cada pregunta de cada versión del examen; con valores entre 0 y 100%.

Índice de confiabilidad de cada versión del examen, calculado mediante el modelo matemático 1; alfa de Cronbach con valor de 0 a 1.

Índice de discriminación de cada pregunta de cada versión del examen, calculado mediante el modelo matemático 2; con valor de -1 a 1.

Correlación punto biserial de cada versión del examen, calculado mediante el modelo matemático 4 con valor de -1 a 1.

Coefficiente de correlación entre las versiones del examen, calculado mediante modelo matemático con valor de -1 a 1.

Los profesores titulares y adjuntos de la especialidad de Medicina Interna de los 25 cursos reconocidos por la UNAM elaboraron para los residentes de segundo año un examen estructurado con 60 casos clínicos que incluyó 300 preguntas en la técnica de opción múltiple con una sola respuesta correcta, con cinco opciones posibles de respuesta (versión de cinco opciones); posteriormente se les pidió en una reunión conjunta que eliminaran la opción de respuesta menos factible de ser contestada y así se generó una versión con los mismos casos clínicos y las mismas preguntas, pero con

cuatro opciones posibles de respuesta (versión de cuatro opciones).

El examen departamental en sus dos versiones se aplicó en las instalaciones de la Facultad de Medicina, en día sábado, a las 8:00 horas con duración de tres horas.

Los 234 alumnos inscritos en el segundo año del plan de estudios fueron listados por orden alfabético de su primer apellido; a los alumnos en posición non se le aplicó la versión de cinco opciones y a los alumnos en posición par, la versión de cuatro opciones de respuesta.

El análisis de los datos se hizo a través de los paquetes estadísticos MICROCAT Testing System 3.5 y SPSS 11.0.

RESULTADOS

En la versión de cinco opciones se obtuvo un promedio de 191.17 y para cuatro opciones de 196.4, con desviación estándar de 24.5 y 23.19, respectivamente; ambas versiones resultaron multimodales. Se observó una diferencia de 15 puntos en la puntuación mínima entre la versión de cuatro opciones respecto de la de cinco; y para la puntuación máxima fueron cinco puntos de diferencia entre la versión de cuatro respecto de la de cinco opciones (Cuadro 3).

Cuadro 3. Descripción estadística

	Cinco opciones	Cuatro opciones
Promedio	191.17	196.48
Moda	186, 204	174, 193, 200, 208
Mediana	193	198
Desviación estándar	24.56	23.19
Puntuación mínima	125	140
Puntuación máxima	246	251
Confiabilidad (alfa Crombach)	0.913	0.905
Porcentaje promedio	63.7	65.5

Se observa que el número de residentes que se encuentran alrededor de promedio ± 0.5 de desviación estándar es mayor en la versión de cinco que en la de cuatro opciones (44 contra 39). Cuando al promedio se le restan una y dos desviaciones se observa menor número de residentes en la versión de cinco que en la de cuatro opciones (26 contra 33), lo que se traduce en que los residentes de bajo rendimiento, al darles cuatro opciones de respuesta, obtienen mejor puntuación que cuando se les dan cinco opciones, lo que se puede explicar por acertar al contestar al azar. En contrapartida, cuando al promedio se le suman 1 y 2 desviaciones estándar se observa un número semejante de residentes en ambas versiones (36 contra 33), lo que se traduce en que los residentes de alto rendimiento, al darles cinco opciones de respuesta, obtienen puntuación semejante que cuando se les dan cuatro opciones, lo que se puede explicar porque un residente de alto rendimiento intenta responder una pregunta a través de la eliminación de opciones (exclusión) y no por azar.

No se observó diferencia entre ambas versiones del examen en relación con el número de residentes que obtuvieron menos de 180 aciertos (60%) del examen, así como en el número de alumnos por debajo del promedio (Cuadro 4 y Figuras 1 y 2).

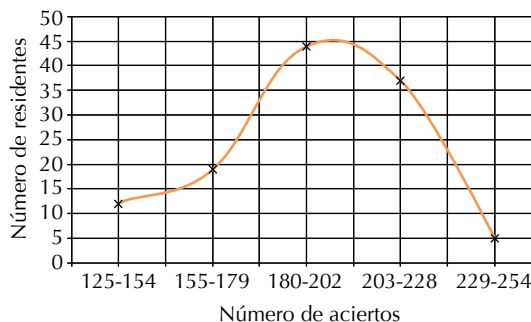


Figura 1. Distribución de aciertos en la versión de cinco opciones.

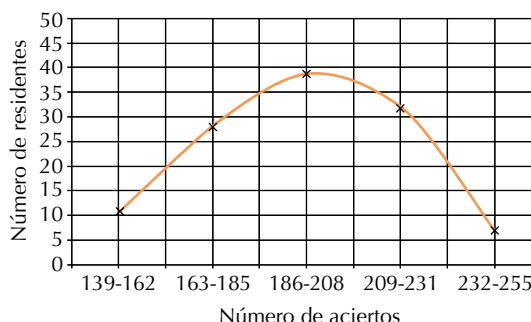


Figura 2. Distribución de aciertos en la versión de cuatro opciones.

Cuadro 4. Distribución de aciertos de acuerdo con el promedio y desviación estándar (DS)

	Cinco opciones			Cuatro opciones		
	Aciertos	Núm. de alumnos	Porcentaje de alumnos	Aciertos	Núm. de alumnos	Porcentaje de alumnos
Menos 2 DS	125-154	12	10	139-162	11	9
Menos 1 DS	155-179	19	16	163-185	28	24
Promedio ± 0.5 DS	180-202	44	38	186-208	39	33
Más 1 DS	203-228	37	32	209-231	32	27
Más 2 DS	229-254	5	4	232-255	7	6

Coefficiente de correlación

El valor de la correlación entre las dos versiones del examen fue 0.925 (con significación de 0.05), por lo que se asume que existe una fuerte relación lineal entre ambos instrumentos.

Una vez ajustada la recta de regresión a la nube de observaciones, fue importante medir la bondad del ajuste realizado, lo que permitió decidir que el ajuste lineal fue suficiente, para lo que se utilizó el coeficiente de determinación r^2 (cuadrado del coeficiente de correlación; valores de referencia entre 0 y 1, entre menor sea, indica mayor variabilidad), que resultó con valor de 0.85, lo que explicó la variación entre la versión de cuatro opciones de respuesta respecto de la de cinco opciones (Figura 3).

Índice de confiabilidad alfa de Cronbach

Se evaluó el efecto de variar el número de opciones de respuesta de cinco a cuatro opciones en la consistencia interna, de acuerdo con el modelo de la Teoría Clásica de los Tests.

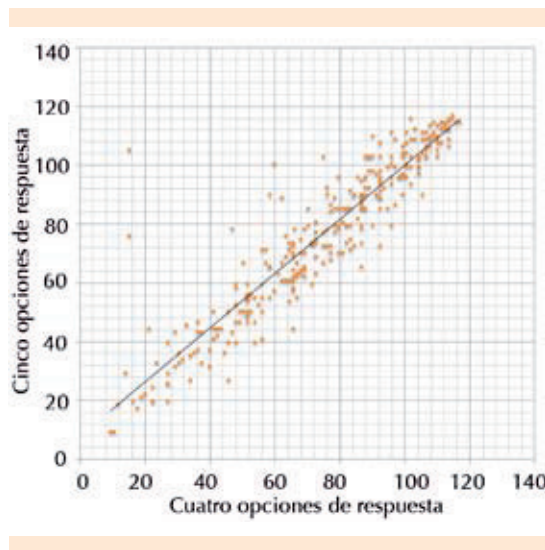


Figura 3. Correlación entre ambas versiones de examen.

Se obtuvieron los intervalos de confianza a 95% de los coeficientes alfa de cada versión, para comparar la significación estadística de las diferencias observadas entre ambos coeficientes alfa.

Para la versión de cinco opciones se obtuvo un alfa de 0.913, con intervalos de confianza a 95% de 0.879, 0.941 y para la de cuatro opciones alfa de 0.905 e intervalos de confianza de 0.871, 0.933.

Se observa que el valor de alfa para la versión de cuatro opciones se encuentra en los límites del intervalo de confianza de la versión con cinco opciones; dar cuatro opciones de respuesta no difiere significativamente con la versión de cinco opciones de respuesta. Se concluye que no existe efecto del número de opciones de respuesta en la consistencia interna del examen entre las versiones del examen por tener intervalos de confianza solapados.

Índice de dificultad (p)

Al analizar los grados de dificultad de cada versión del examen, podemos señalar que el valor promedio de p , para la versión de cinco opciones fue de 63 y para la de cuatro fue de 65, lo que indica que los reactivos del examen con cinco opciones los contesta un porcentaje menor de residentes (Cuadro 5).

Al realizar el análisis del comportamiento de la dificultad de los 300 reactivos se observa que para la versión de cinco opciones, 33% de los reactivos tuvo dificultad de 0 a 45 (difíciles y muy difíciles), mientras que para la versión de cuatro opciones, 31% tuvo la misma condición; en lo que se refiere a la dificultad media, en la versión de cinco opciones, 33% de los reactivos estuvo entre 46 y 65; mientras que para la versión de cuatro opciones fue de 25%, y en lo que respecta a muy fáciles y fáciles (66 a 100) para la versión de cinco opciones se obtuvo 34% y para la de cuatro fue de 44%.

Cuadro 5. Número de reactivos de acuerdo con su índice de dificultad

Dificultad	Cinco opciones	Cuatro opciones
	Núm. (%)	Núm. (%)
0-5	8 (3)	6 (2)
6-15	14 (5)	14 (5)
16-25	17 (6)	13 (4)
26-35	31 (10)	29 (10)
36-45	28 (9)	30 (10)
46-55	45 (15)	39 (13)
56-65	53 (18)	36 (12)
66-75	45 (15)	49 (16)
76-85	46 (15)	54 (18)
86-95	13 (4)	30 (10)

Se observa que el número de reactivos con dificultad media fue mayor en la versión de cinco opciones que en la de cuatro (33 contra 25), lo que se traduce en mayor número de reactivos con mejor índice de dificultad.

A 124 (41%) reactivos con cinco opciones se les disminuyó el índice de dificultad (lo contestó un porcentaje menor de residentes) al compararlo con el de cuatro opciones, en 14 reactivos (5%) el índice no se modificó (lo contestó igual porcentaje de residentes) y a 162 (54%) se les aumentó el índice de dificultad (lo contestó un porcentaje mayor de residentes). Figura 4

Índice de discriminación

Al analizar el comportamiento del índice de discriminación de los 300 reactivos se observó que para la versión de cinco opciones 18% de reactivos obtuvo discriminación entre 0.36 y 0.65, mientras que para la versión de cuatro opciones fue de 20%; entre 0.16 y 0.35 la versión de cinco opciones tuvo 42% de reactivos y la versión de cuatro opciones, 41%; entre 0 y 0.15 la versión de cinco opciones tuvo 32% y la versión de cuatro opciones, 29%, y de reactivos con discriminación negativa la versión de cinco

tuvo 8% y la de cuatro, 10% (lo que indica que mayor número de resistentes con baja puntuación lo contestaron correctamente). Cuadro 6

Al comparar reactivo contra reactivo de la versión con cinco opciones respecto de la de cuatro, se observó que 132 (44%) reactivos tuvieron un índice de discriminación menor (lo contestó un porcentaje mayor de residentes de baja puntuación), lo que permite decir que la versión de cuatro opciones tiene menor capacidad de discriminar entre los residentes de puntuación alta y baja; en 7 (2%) el índice no se modificó (lo contestó igual porcentaje de sustentantes de puntuación alta y baja) y 161 (54%) tuvieron un índice de discriminación mayor (lo contestó un porcentaje mayor de residentes de puntuación alta). Figura 5

Correlación punto biserial

La correlación punto biserial para cinco y cuatro opciones fue de 0.16 y 0.18, respectivamente. El valor de la correlación punto biserial mayor de 0.20 indica que el ítem pertenece a la escala correspondiente, es decir, el ítem mide el mismo rasgo que la escala en conjunto.

CONCLUSIONES

Se obtuvo un coeficiente de correlación de 0.925 ($p < 0.05$), lo que indica una fuerte intensidad de asociación entre ambas versiones del examen, lo que significa que con ambas versiones se está explorando un mismo constructo y, de acuerdo con el coeficiente de determinación de 85%, la variabilidad se debe al diferente número de opciones presentadas en las versiones del examen.

En el coeficiente de confiabilidad con intervalos de confianza (IC) a 95% se encontró que el valor de alfa para cuatro opciones está dentro de los intervalos de confianza 0.871 y 0.933 de la versión con cinco opciones, lo que indica que la versión

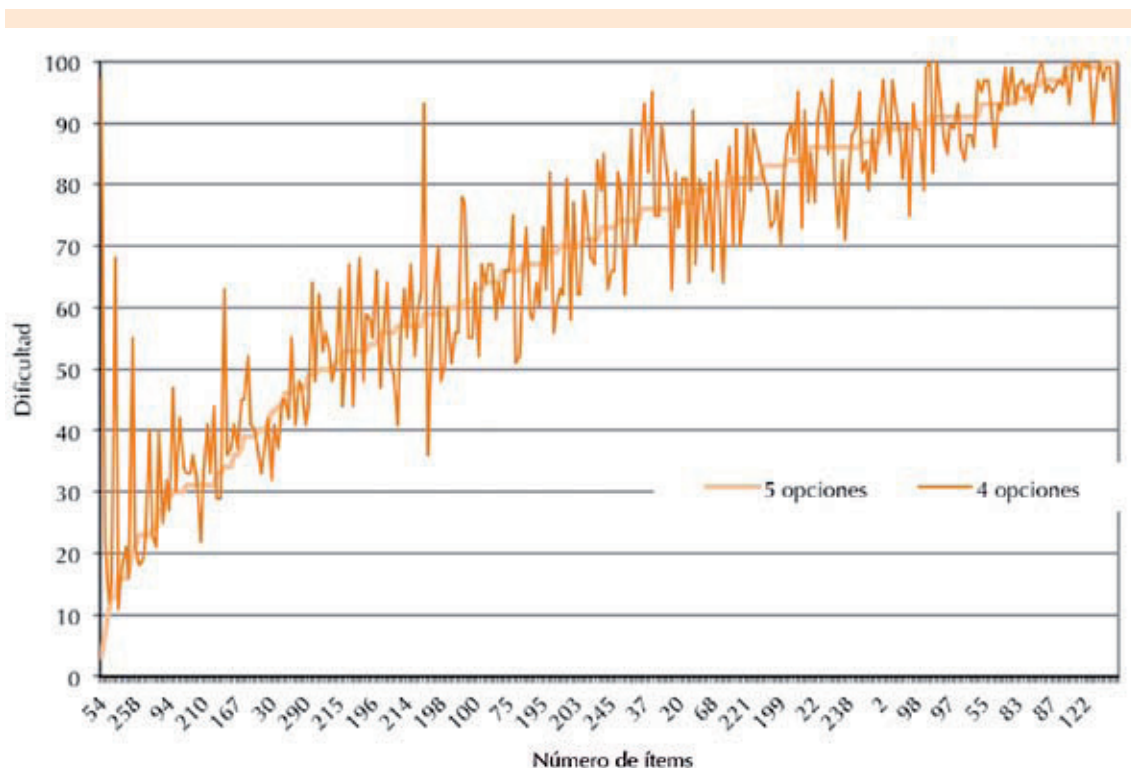


Figura 4. Distribución del índice de dificultad por ítems entre las dos versiones del examen.

Cuadro 6. Distribución de reactivos de acuerdo con su índice de discriminación en la versión de cinco y cuatro opciones de respuesta del examen

Discriminación	Cinco opciones	Cuatro opciones
	Núm. (%)	Núm. (%)
Negativos	25 (8)	31 (10)
0-0-0.05	34 (11)	28 (9)
0.06-0.15	62 (21)	61 (20)
0.16-0.25	62 (21)	64 (21)
0.26-0.35	63 (21)	59 (20)
0.36-0.45	33 (11)	41 (14)
0.46-0.55	13 (4)	14 (5)
0.56-0.65	8 (3)	2 (1)

de cinco opciones no difiere significativamente de la versión de cuatro opciones en cuanto a

la consistencia interna del examen. Este índice es adecuado también por tener 300 preguntas.

La media de la dificultad en la versión con cuatro opciones es superior a la de cinco opciones, lo que significa que más reactivos fueron contestados por mayor número de residentes, incluidos los que tienen bajo rendimiento, lo que puede explicarse porque estos últimos los pudieron acertar al contestar al azar (20% de probabilidad), lo que permite que residentes limítrofes obtengan una calificación aprobatoria.

Sin embargo, al observar el comportamiento gráfico de cada reactivo en las dos versiones del examen, se observan diferencias entre ambas, en la versión con cinco opciones 41% de los reactivos lo contestó menor número de residentes al

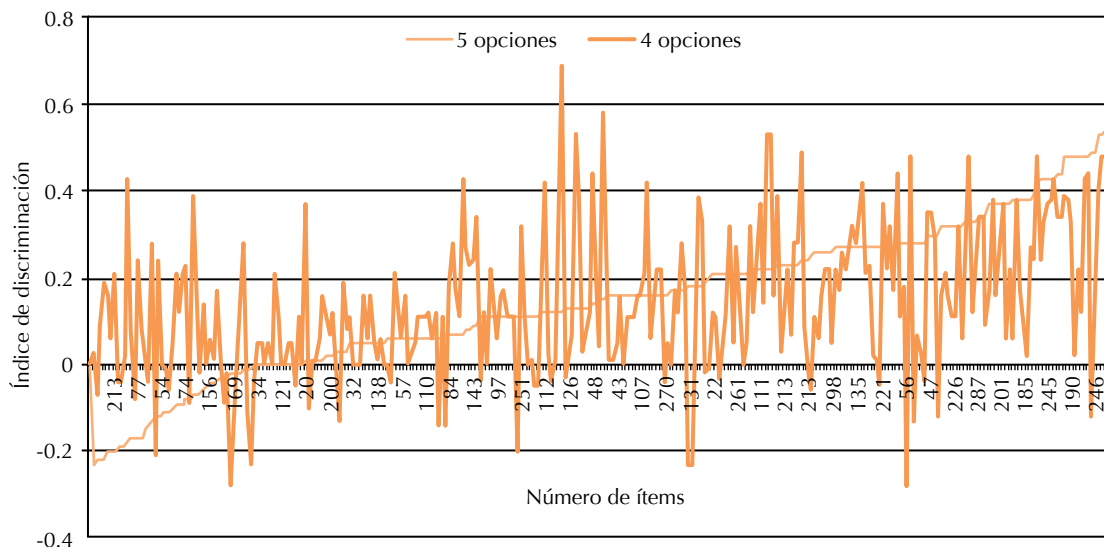


Figura 5. Distribución del índice de discriminación entre las dos versiones del examen.

compararlos con la versión de cuatro opciones y 54% de los reactivos lo contestó mayor número de residentes.

La media de la discriminación para cinco opciones fue de 0.19 y para cuatro opciones de 0.20; para ambas versiones éste es un valor bajo.

Sin embargo, al observar el comportamiento gráfico de las dos versiones del examen se observan diferencias entre ambas; en la versión con cinco opciones 54% de reactivos tuvo mejor índice de discriminación (lo contestó un porcentaje mayor de residentes de puntuación alta) cuando se comparan con cuatro opciones de respuesta y 44% de reactivos tienen menor índice de discriminación (lo contestó un porcentaje mayor de residentes de puntuación baja), cuando se comparan entre cinco y cuatro opciones de respuesta, lo que se traduce en un importante número de reactivos que no discriminan adecuadamente con cuatro opciones que con cinco.

Se considera que cuatro opciones de respuesta es lo más adecuado,²⁴⁻³⁰ pero al observar las modificaciones en la discriminación y dificultad en cada reactivo, aunado a la mayor posibilidad de acierto al azar, consideramos que cinco opciones es una buena alternativa para la evaluación de altas consecuencias. Así que, el tiempo y esfuerzo invertidos en elaborar cinco opciones de respuesta en cada pregunta son recursos bien invertidos, siempre y cuando los elaboradores de las preguntas sean expertos en su área de conocimiento y tengan el apoyo de expertos en evaluación.

Asimismo, los índices dificultad, discriminación y comportamiento de los distractores son los más importantes para determinar la calidad de la prueba, además de ser las herramientas más útiles para los elaboradores al momento de calibrar el instrumento, al permitirles identificar errores o inconsistencias en la construcción y así corregirlas y generar una prueba con mayor

calidad y convertirla en una herramienta imprescindible en la retroalimentación de los cursos de especialización, en cuanto a sus fortalezas y debilidades.

REFERENCIAS

1. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika* 1951;16:297-234.
2. Bruno JE, Dirkwzager A. Determining the optimal number of alternatives to a multiple-choice test item: An information Theoretic Perspective. *Educational and Psychological Measurement* 1995;55:959-966.
3. Haladyna TM, Downing, SM. How many options is enough for a multiple-choice test item? *Educational and Psychological Measurement* 1993;5:999-1010.
4. Haladyna TM, Downing, SM. A taxonomy of multiple-choice item-writing rules. *Applied Measurement in Education* 1989;2:37-50.
5. Ebel R. Expected reliability as a function of choices per item. *Educational and Psychological Measurement* 1969;29:565-570.
6. Ruch GM, Charles JW. A comparison of five types of objective tests in elementary psychology. *J Applied Psychol* 1928;12:398-404.
7. Muñiz J. Las teorías de los test: Teoría clásica y teoría de respuesta a los ítems. *Papeles del Psicólogo* 2010;31:57-66.
8. Costin F. The optimal number of alternatives in multiple-choice achievement tests: Some empirical evidence for a mathematical proof. *Educational and Psychological Measurement* 1970;30:353-358.
9. Straton RG, Catts RM. A comparison of two, three and four choice item test given a fixed total number of choices. *Educational and Psychological Measurement* 1980;40:357-365.
10. Tversky A. On the optimal number of alternatives at a choice point. *J Mathematical Psychology* 1964;1:386-391.
11. Costin F. Three-choice versus four-choice items: implications for reliability and validity of objective achievement test. *Educational and Psychological Measurement* 1972;32:1035-1038.
12. Garner WR. Rating scales, discriminability and information transmission. *Psychological Review* 1960;67:343-352.
13. Grier JB. The number of alternatives for optimum test reliability. *J Educational Measurement* 1975;12:109-113.
14. Grier JB. The optimal number of alternatives at a choice point with travel time considered. *J Mathematical Psychology* 1976;12:31-97.
15. Rogers WT, Harley D. An empirical comparison of three- and four-choice items and test: Susceptibility to testwiseness and internal consistency reliability. *Educational and Psychological Measurement* 1999;59:234-247.
16. Olea J, Ponsoda V, Revuelta J, Hontangas P, Abad F. Analysis of the optimum number alternatives from the item response theory. *Psicothema* 2001;13:152-158.
17. Lord FM. Optimal number of choices per item: A comparison of four approaches. *J Educational Measurement* 1977;14:33-48.
18. Lissitz RW, Green SB. Effect of the number of scale points on reliability: A Monte Carlo approach. *J Applied Psychology* 1975;60:10-13.
19. Komorita SS, Graham WK. Number of scale points and the reliability of scales. *Educational and Psychological Measurement* 1965;25:987-995.
20. Masters JR. The relationship between number of response categories and reliability of Likert type questionnaires. *J Educational Measurement* 1974;11:49-53.
21. Matell MS, Jacoby J. Is there an optimal number of alternatives for Likert scale items? Study I: Reliability and validity. *Educational and Psychological Measurement* 1971;31:657-674.
22. Peabody D. Two components in bipolar scales: Direction and extremeness. *Psychological Review* 1962;69:65-73.
23. Sancerni MD, Meliá JL y González V. Formato de respuesta, fiabilidad y validez, en la medición del conflicto de rol. *Psicológica* 1990;11:167-175.
24. Churchill GA Jr., Peter JP. Research design effects on the reliability of rating scales: A meta-analysis. *J Marketing Research* 1984;21:360-375.
25. Ferrando PJ. Saturaciones factoriales e índices de discriminación en la teoría clásica del test y en la teoría de respuesta al ítems. *Anuario de Psicología* 1994;2:55-65.
26. Preston CC, Colman AM. Optimal number of response categories in rating scales: reliability, validity, discriminating power, and respondent preferences. *Acta Psychologica* 2000;104:1-15.
27. Ramsay JO. The effect of number of categories in rating scales on precision of estimation of scale values. *Psychometrika* 1973;38:513-533.
28. Symonds PM. On the loss of reliability in ratings due to coarseness of the scale. *J Experimental Psychology* 1924;December:456-461.
29. Champney H, Marshall H. Optimal refinement of the rating scale. *J Applied Psychology* 1980;23:323-331.
30. Cox EP. The optimal number of response alternatives for a scale: A review. *J Marketing Research* 1980;17:407-422.
31. Aiken LR. Number of response categories and statistics on a teacher rating scale. *Educational and Psychological Measurement* 1983;43:397-401.
32. Bandalos DL, Enders CK. The effects of non-normality and number of response categories on reliability. *Applied Measurement in Education* 1996;9:151-160.
33. Cicchetti DV, Showalter D, Tyrer PJ. The effect of number of rating scale categories on levels of inter-rater reliability: A

- Monte-Carlo investigation. *Applied Psychological Measurement* 1985;9:31-36.
34. Jenkins GD, Taber TD. A Monte Carlo study of factors affecting three indices of composite scale reliability. *J Applied Psychology* 1977;62:392-398.
 35. Weng LJ. Impact of the number of response categories and anchor labels on coefficient alpha and test retest reliability. *Educational and Psychological Measurement* 2004;64:956-972.
 36. Comrey AL, Montag I. Comparison of factor analytic results with two choice and seven choice personality item formats. *Applied Psychological Measurement* 1982;6:285-289.
 37. Olsson U. Maximum likelihood estimation of the polychoric correlation coefficient. *Psychometrika* 1979;44:443-460.
 38. Chang L. A psychometric evaluation of four-point and six-point Likert type scales in relation to reliability and validity. *Applied Psychological Measurement* 1994;18:205-215.
 39. McCallum DM, Keith BR, Wiebe DJ. Comparison of response formats for multidimensional health locus of control scales: Six levels versus two levels. *J Personality Assessment* 1988;52:732-736.
 40. Spearman C. General intelligence, objectively determined and measured. *Am J Psychol* 1904;15:202-293.
 41. Spearman C. The proof and measurement of association between two things. *Am J Psychol* 1904;15:72-101.
 42. Spearman C. Demonstration of formulae for true measurement of correlation. *Am J Psychol* 1907;18:161-169.
 43. Spearman C. Correlation calculated with faulty data. *Br J Psychol* 1910;3:271-295.
 44. Spearman C. Correlations of sums and differences. *Br J Psychol* 1913;5:417-426.
 45. Allen MJ, Yen WM. *Introduction to measurement theory*. Monterey, CA: Brooks/Cole, 1979,210-12.

Apego al tratamiento y control de los pacientes diabéticos en la comunidad

Alejandra Amezcua-Macías¹
Federico Leopoldo Rodríguez-Weber²
Enrique Juan Díaz-Greene³

¹ Residente de tercer año de Medicina Interna.

² Jefe de Enseñanza. Profesor adjunto del curso de especialización en Medicina Interna. Hospital Ángeles Pedregal. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, México, DF.

³ Profesor titular del curso de especialización en Medicina Interna, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, México, DF.

RESUMEN

Objetivos: determinar el grado de apego al tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, así como apego al tratamiento de las comorbilidades asociadas con más frecuencia, como hipertensión arterial sistémica, hiperlipidemia y obesidad; además de identificar las posibles causas de no apego a los tratamientos, realizar el estudio estadístico de los datos, analizar y discutir los resultados arrojados en el estudio.

Material y método: estudio monocéntrico, longitudinal, observacional y analítico efectuado en pacientes mayores de 18 años con diabetes mellitus tipo 2 de más de seis meses de diagnóstico, con o sin comorbilidades, como hipertensión arterial sistémica, hiperlipidemia y obesidad, que acuden a la consulta externa de Medicina Interna de un centro de salud del Distrito Federal. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico menor a seis meses y que tuvieran diagnóstico de comorbilidades que influyeran en el apego al tratamiento, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hiper o hipotiroidismo, enfermedad vascular cerebral, entre otras.

Resultados: se encontraron 22 pacientes diabéticos controlados y 33 pacientes diabéticos no controlados; de los pacientes diabéticos controlados, 11 tenían buen apego, 4, regular apego y 7, mal apego al tratamiento. De los 33 pacientes diabéticos no controlados, 10 tenían buen apego, 18, regular apego y 5, mal apego al tratamiento; el factor económico fue la principal causa de mal apego al tratamiento.

Conclusión: de acuerdo con las metas establecidas (control glucémico bueno: < 110, regular: 110-140 y malo: > 140), encontramos que algunos de los pacientes alcanzaron las metas sin tener un adecuado apego al tratamiento; sin embargo, son la minoría, porque el grueso de nuestra población controlada permaneció con regular y buen apego al tratamiento.

Palabras clave: apego al tratamiento, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, hiperlipidemia.

Recibido: 6 de febrero 2015

Aceptado: 24 de abril 2015

Correspondencia: Dr. Federico L Rodríguez Weber
fweber@saludangeles.com

Este artículo debe citarse como

Amezcua-Macías A, Rodríguez-Weber FL, Díaz-Greene EJ. Apego al tratamiento y control de los pacientes diabéticos en la comunidad. Med Int Méx 2015;31:274-280.

Treatment adherence and control of diabetic patients at community

ABSTRACT

Objectives: To determine the degree of adherence to the treatment in patients with diabetes type 2 as well as the adherence to the treatment of the comorbidities most frequently associated, such as arterial hypertension, hyperlipidemia and obesity; to identify the possible causes of noncompliance to the treatments, to make statistical treatment of the data, to analyze and to discuss the results of the study.

Material and method: A monocentric, longitudinal, observational and analytical study was made in patients older than 18 years, with diabetes mellitus type 2 with more than six months of diagnosis with or without comorbidities, such as arterial hypertension, hyperlipidemia and obesity, that assisted to external consultation of Internal Medicine of a health center in Mexico City. Patients with diagnosis lower than six months were excluded, as well as those with co-morbidities that influence the adherence to the treatment, such as chronic obstructive pulmonary disease, hyper-hypothyroidism and cerebral vascular disease, among others.

Results: Twenty-two controlled patients and 33 not-controlled patients were included; of the diabetic controlled patients, 11 had good adherence, 4 had regular adherence and 7 had bad adherence to the treatment; of the 33 diabetic not-controlled patients, 10 had good adherence, 18 had regular adherence and 5 had bad adherence to the treatment, being the main cause of noncompliance the economic factor.

Conclusions: According to established goals, we found that some patients reached the goals without having a proper adherence to treatment; however, those patients represent the minority, because most patients had regular and good adherence to treatment.

Key words: adherence to treatment, diabetes mellitus type 2, systemic high blood pressure, hyperlipidemia.

ANTECEDENTES

Desde el decenio de 1980 y principios de 1990 se ha resaltado la importancia del apego a los tratamientos, entendiéndolo como la conducta del paciente que coincide con la indicación médica prescrita en relación con la forma y tiempos de administrar los medicamentos, las dietas y los cambios en el estilo de vida.¹ Este

fenómeno de falta de apego al tratamiento puede ocurrir en pacientes con padecimientos agudos o crónicos, el problema es más evidente en los tratamientos a largo plazo.^{2,3} Existe mucha experiencia en este tema en pacientes con tuberculosis, entre las causas del mal apego destacan: desconocimiento de la enfermedad, mala relación con el médico, tiempos de consulta muy pequeños, escolaridad baja, situación

económica, intolerancia al medicamento, uso de tratamientos alternativos, etcétera.⁴⁻¹⁰ La falta de apego a los tratamientos repercute en el escaso o nulo control de las enfermedades,^{11,12} lo que favorece la aparición de complicaciones, así como en términos económicos; por ejemplo, se calcula que más de 10% de las hospitalizaciones es por esta causa.¹³⁻¹⁵

Conocer el grado de apego al tratamiento se ha convertido en una necesidad para los servicios de salud en México y en el mundo. En la bibliografía científica mexicana existe una cantidad importante de información en cuanto a cumplimiento, apego y prescripción de medicamentos, lo que nos permite inferir acerca de los algoritmos de tratamiento y políticas de salud.^{5,16-18}

Sin embargo, no se encontraron estudios que relacionen el efecto de la diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica e hiperlipidemia en el apego al tratamiento cuando aparecen como comorbilidades. Esta situación es la realidad clínica de un gran porcentaje de la población mexicana.

Por lo anterior, en este estudio se busca determinar el grado de apego al tratamiento medicamentoso en pacientes que acuden al centro de salud Ángel de la Garza Brito, en la Ciudad de México, con diabetes mellitus tipo 2 como diagnóstico principal, con hipertensión arterial sistémica o hiperlipidemia como comorbilidades.

La aparición de comorbilidades en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el centro de salud referido genera una disminución significativa en el apego al tratamiento. Por ello, el objetivo de este estudio es determinar el grado de apego al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, así como el grado de apego al tratamiento de las comorbilidades asociadas con más frecuencia (hipertensión arterial sistémica e hiperlipidemia), identificar las posibles causas de no apego a los

tratamientos, realizar tratamiento estadístico de los datos y analizar y discutir los resultados encontrados.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio monocéntrico, longitudinal, observacional y analítico de apego al tratamiento contra la diabetes mellitus tipo 2. Se reclutaron pacientes mayores de 18 años, con diabetes mellitus tipo 2 de más de seis meses de diagnóstico con o sin comorbilidades, como hipertensión arterial sistémica e hiperlipidemia, que acuden a la consulta externa de Medicina Interna del centro de salud Ángel de la Garza Brito. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico menor a seis meses y que tuvieran comorbilidades que influyeran en el apego al tratamiento, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hiper o hipotiroidismo o enfermedad vascular cerebral, entre otras. Se consideraron todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y acudieron a consulta en el periodo comprendido entre el 1 de julio de 2012 y el 30 de septiembre de 2012, con un total de 75 pacientes. Las variables generales del estudio fueron: género, edad, enfermedad concomitante, grado de actividad física e índice de masa corporal. Estas variables se determinaron a través de la revisión del expediente clínico y se corroboraron al consultar al paciente. Con esta información se realizó una base datos y se hizo una descripción estadística de la misma.

El grado de apego al tratamiento se determinó mediante la autoinformación. Se realizó una entrevista personalizada para cada caso, en la que el paciente informó al médico tratante el grado de cumplimiento que le había dado al tratamiento. Los sujetos respondieron a las preguntas: ¿en qué porcentaje cree usted que cumplió con el tratamiento establecido durante el último mes?; ¿considera usted su apego al tratamiento como malo, regular o

bueno?, ¿qué factores considera importantes para no continuar con el tratamiento durante el tiempo establecido?

Se consideró excelente apego al tratamiento cuando se cumplió con 80% o más de éste; apego regular cuando se cumplió entre 60 y 80% y no apego con menos de 60%. La medición del avance y control de la enfermedad se realizó a través de pruebas de laboratorio y exámenes físicos, como lo estipulan las diferentes guías de práctica clínica en México y el mundo; ⁶⁻⁸ entre ellas: hemoglobina glucosilada (HbA1c), glucosa sérica, presión arterial sistémica y colesterol y triglicéridos séricos.

Alternativas terapéuticas

De acuerdo con el catálogo básico de medicamentos del centro salud Ángel de la Garza Brito, se contemplaron como tratamientos los siguientes:

Diabetes mellitus tipo 2: biguanida (metformina), sulfonilureas (glibenclamida) e insulina NPH.

Hipertensión arterial sistémica: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (captopril o enalapril); calcioantagonistas (nifedipino).

Dislipidemias: fibratos (bezafibrato), estatinas (pravastatina).

Determinación del grado de polifarmacia: se consideraron sin polifarmacia los pacientes con sólo un medicamento; polifarmacia menor: dos o tres medicamentos, moderada: cuatro o cinco medicamentos y mayor cuando se administraban más de cinco medicamentos.¹⁸

Recolección y manejo de datos

Se realizó un análisis descriptivo de los resultados obtenidos en la investigación. De acuerdo con las metas de control glucémico a la luz de la

evidencia actual, se estableció como bueno: <110 mg/dL, regular: 110-140 mg/dL y malo: >140 mg/dL. De acuerdo con las metas de hipertensión, la respuesta al tratamiento con antihipertensivos se estableció como buena: <140/90 mmHg, regular: 140/90-160/95 mmHg y mala: \geq 160/95 mmHg. El control de cifras de colesterol en dislipidemia se estableció como bueno: <200 mg/dL, regular: 200-239 mg/dL y malo: \geq 240 mg/dL.⁵ Asimismo, se valoró el apego al tratamiento de hipertensión, hiperlipidemia, dieta y actividad física, y se verificó el control mediante los exámenes que habitualmente realiza el centro de salud para este fin. Se registró el motivo en el caso de no apego al tratamiento.

RESULTADOS

Se incluyeron 75 pacientes, de los que 63 eran mujeres, el intervalo de edad fue de 42 a 88 años y la edad media fue de 63 años (\pm 10.4). El intervalo de edad más frecuente fue de 60 a 69 años, con 22 de 75 pacientes, seguido por el grupo de 50 a 59 años, con 16 de 75 pacientes.

Para el análisis, se eliminaron 20 pacientes por no tener estudios de laboratorio.

Se encontraron 22 pacientes diabéticos controlados y 33 no controlados; de los pacientes diabéticos controlados, 11 tenían buen apego al tratamiento, 4, regular apego y 7, mal apego al tratamiento. De los 33 pacientes diabéticos no controlados, 10 tenían buen apego, 18, regular apego y 5, mal apego al tratamiento; el factor económico fue la principal causa de mal apego (Figura 1).

La hipertensión arterial sistémica fue la comorbilidad más frecuente, en 42 de 55 pacientes, seguida de la dislipidemia, en 36 de 55 pacientes.

La glucosa en ayuno fue mayor en los hombres, con una cifra promedio de 199 mg/dL y en las

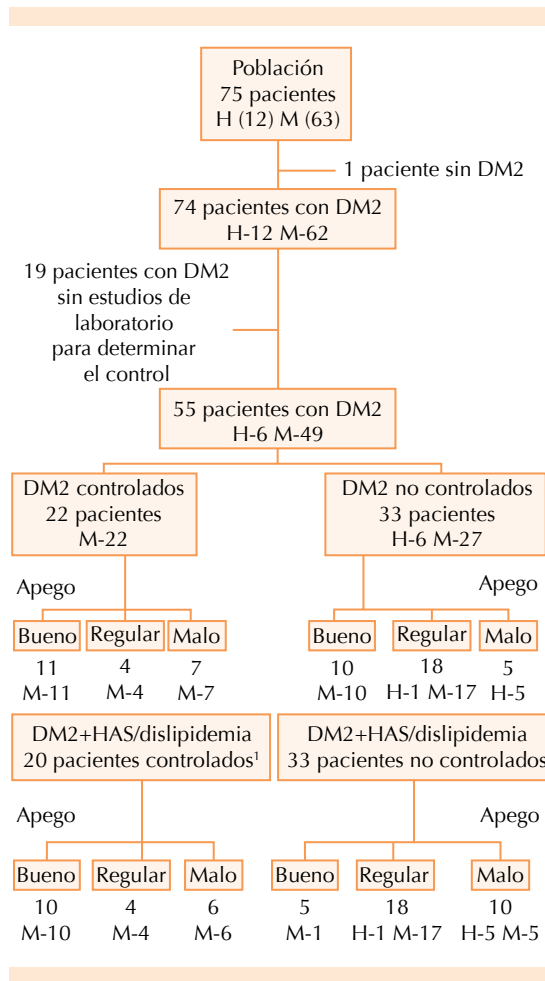


Figura 1. Variables clínicas y demográficas de la población estudiada.

H: hombres; M: mujeres; DM2: diabetes mellitus 2; HAS: hipertensión arterial sistémica; 1: únicamente 20 pacientes con diabetes + HAS/dislipidemia; 2: únicamente con diabetes mellitus 2.

mujeres de 144 mg/dL, con diferencia significativa; las cifras de hemoglobina glucosilada fueron, en promedio, mayores en los hombres, con 8.1 y en las mujeres de 7.7, sin diferencia significativa.

De los 55 pacientes, 52 estaban con polifarmacia; de éstos, 21 tenían polifarmacia menor (dos o tres medicamentos) y 31 tenían polifarmacia moderada (cuatro o cinco medicamentos); nin-

guno de los pacientes tenía prescritos más de cinco medicamentos. En promedio, por paciente se prescribieron 3.4 (±1.2) medicamentos.

Se encontraron 56 pacientes con hipertensión arterial sistémica, 43 controlados y 13 no controlados. De los 43 pacientes hipertensos controlados, 19 tenían buen apego, 14, apego regular y 10, mal apego al tratamiento. De los 13 pacientes hipertensos no controlados, 4 tenían buen apego, 4, apego regular, y 5, mal apego al tratamiento; el factor económico fue la principal causa de mal apego (Figura 2).

Se encontraron 47 pacientes con dislipidemia, 36 de ellos controlados y 9 pacientes no controlados. De los 47 pacientes con dislipidemia controlados, 16 tenían buen apego, 11, apego regular y 9, mal apego al tratamiento. De los 9 pacientes con dislipidemia no controlados, 2 tenían buen apego, 3, apego regular y 4, mal apego al tratamiento; el factor económico fue la principal causa de mal apego (Figura 3).

CONCLUSIONES

De acuerdo con las metas previamente establecidas (control glucémico bueno: < 110, regular: 110-140 y malo: > 140 mg/dL), encontramos que algunos de los pacientes alcanzaron las metas sin tener un adecuado apego al tratamiento; sin embargo, son la minoría, porque el grueso de la población controlada permaneció con regular y buen apego al tratamiento.

Asimismo, observamos que a pesar de referir un adecuado apego al tratamiento, no se lograban las metas en un número considerable de pacientes; esto quizá sea consecuencia de que el concepto de apego implica la colaboración activa y consciente con el plan de cuidado de la salud e incorpora las creencias y actitudes del paciente como factores relevantes para ser tomados en cuenta; entre ellos están la planificación

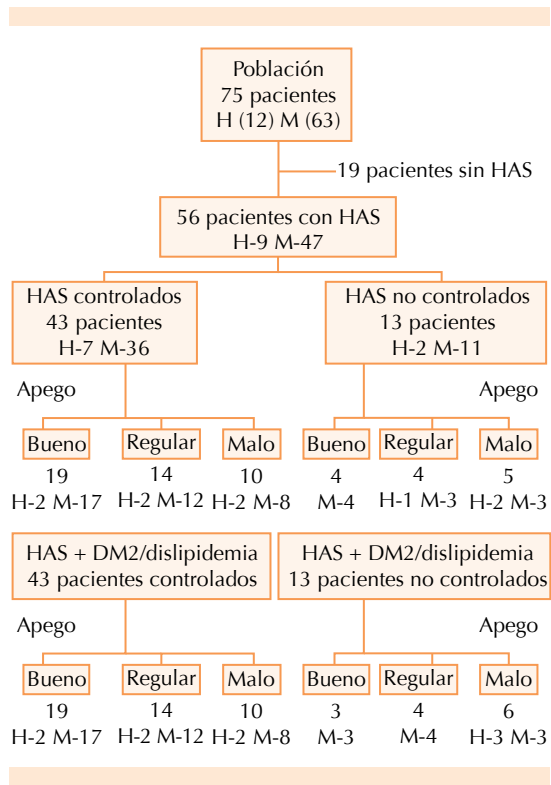


Figura 2. Variables clínicas y demográficas de la población con hipertensión arterial sistémica. H: hombres; M: mujeres; DM2: diabetes mellitus 2; HAS: hipertensión arterial sistémica.

y mantenimiento del tratamiento, asistencia a las consultas de control, la prescripción adecuada de la medicación y quizá más relevante, la modificación del estilo de vida (dieta, ejercicio, abandono de hábitos nocivos). El cumplimiento de las indicaciones médicas es fundamental para la recuperación y mantenimiento de la salud del paciente. Esto sucedió de manera similar en la población hipertensa y con dislipidemia; información que podemos analizar con mayor detenimiento en las Figuras 2 y 3.

La falta de apego a los tratamientos tiene un elevado costo social, económico y laboral, porque se ha observado que los niveles más bajos de apego al tratamiento lo muestran los pacientes

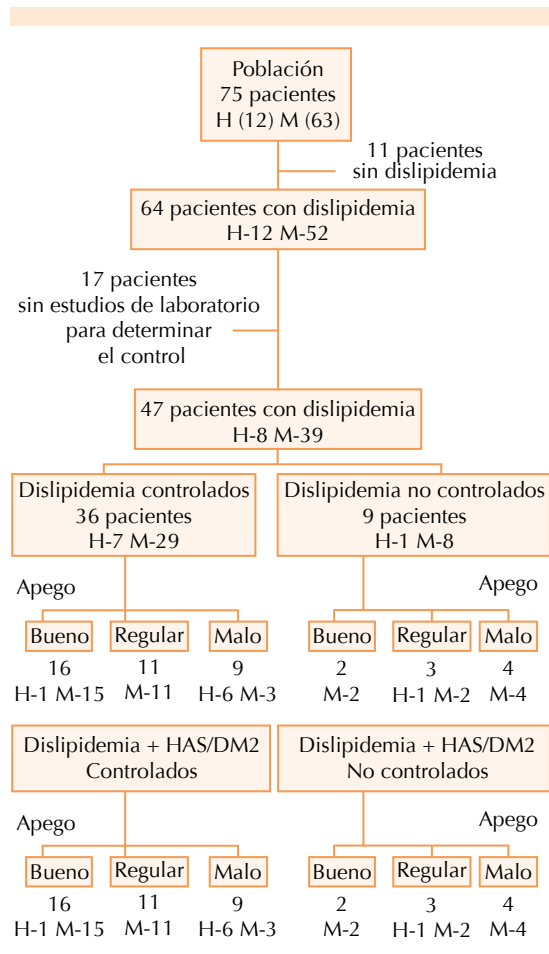


Figura 3. Variables clínicas y demográficas de la población con dislipidemia. H: hombres; M: mujeres; DM2: diabetes mellitus 2; HAS: hipertensión arterial sistémica.

con enfermedades crónicas que no generan un riesgo potencial y no producen mayores síntomas; y de alguna manera, estos padecimientos requieren mayores cambios en el estilo de vida.

La mayor parte de las intervenciones que mejoran el apego al tratamiento consiste en estimular al paciente a tomar parte activa en el cuidado de su salud; si tomamos en cuenta que el factor económico es el principal factor de desapego en nuestra población y al observar un mayor

grado de apego en los pacientes hipertensos, podríamos hacer las siguientes recomendaciones para incrementar el grado de apego: escuche a su paciente; siempre que sea posible pídale que repita lo que tiene que hacer, redacte sus indicaciones tan simple como sea posible, genere instrucciones claras acerca del tratamiento exacto, preferentemente por escrito, indique regímenes que tomen en cuenta la rutina diaria del paciente, insista en la importancia del apego al tratamiento en cada visita, reconozca en cada consulta los esfuerzos realizados por el paciente para cumplir con el tratamiento e integre a un familiar cercano al tratamiento.

Hay que recordar la tarea fundamental del médico para contribuir al cambio de conductas del paciente por medio de intervenciones simples en la atención primaria.

REFERENCIAS

- Durán Varela BR, Rivera Chavira B, Franco Gallegos E. Apego al tratamiento farmacológico en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. *Salud Pública Méx* 2001;43:233-236.
- Mejía J, Carmona F. Abandono al tratamiento antituberculoso. Factores asociados. *Rev Med Inst Seguro Soc* 1995;33:481-485.
- Martínez MC, Guiscafré H, Muñoz O, Gutiérrez G. Análisis del cumplimiento del tratamiento en los esquemas terapéuticos utilizados. *Arch Invest Med Mex* 1988;19:409-417.
- Mason B, Matsuyama J, Jue S. Adherence consistency across treatment regimens. *Diabetes Care* 1994;44:235-240.
- Ortiz-Domínguez ME, Garrido-Latorre F, Orozco R, Pineda-Pérez D, Rodríguez-Salgado M. Sistema de Protección Social en Salud y calidad de la atención de hipertensión arterial y diabetes mellitus en centros de salud. *Salud Pública Méx* 2011;53:436-444.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2013, *Diabetes Care*, Volume 36, Supplement 1, January 2013, The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289:2560-2572, Adult Treatment Panel III (ATP III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
- The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
- Adult Treatment Panel III (ATP III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT).
- World Health Organization, diabetes mellitus fact sheet, 2002;238. [Accessed august 13, 2006].
- Kuo YF, Raji MA, Markides KS, Ray LA, et al. Inconsistent use of diabetes medications, diabetes complications, and mortality in older Mexican Americans over a 7-year period: data from the Hispanic established population for the epidemiologic study of the elderly. *Diabetes Care* 2003;26:3054-3060.
- van Bruggen R, Gorter K, Stolk RP, Zuithoff P, et al. Refill adherence and polypharmacy among patients with type 2 diabetes in general practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:983-991.
- Turner RC, Cull CA, Fright V, Holman RR, for the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies. *JAMA* 1999;281:2005-2012.
- Yusuff KB, Obe O, Joseph BY. Adherence to antidiabetic drug therapy and self management practices among type-2 diabetics in Nigeria. *Pharm World Sci* 2008;30:876-883.
- Flores HS, et al. Diabetes en adultos; urgente mejorar la atención y el control. *INSP. ENSANUT* 2012.
- Vázquez F, Arreola F, Castro G, Escobedo J, y col. Aspectos psicosociales de la diabetes mellitus. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 1994;32:267-270.
- Narayan KM, Boyle JP, Geiss LS, Saaddine JB, Thompson TJ. Impact of recent increase in incidence on future diabetes burden: U.S., 2005-2050. *Diabetes Care* 2006;29:2114-2116.
- Egede LE, Gebregziabher M, Dismuke CE, Lynch CP, et al. Medication nonadherence in diabetes longitudinal effects on costs and potential cost savings from improvement: *Diabetes Care* 2012;35:2533-2539.



Ciproflox[®] DM

Factores de riesgo de muerte por enfermedad similar a la influenza en hospitales de México

RESUMEN

Antecedentes: existen factores asociados con mal pronóstico y muerte en los pacientes con enfermedad similar a la influenza que el médico debe conocer para tomar las medidas necesarias en la atención de este tipo de pacientes.

Objetivo: determinar los factores de riesgo asociados con la mortalidad en pacientes con enfermedad similar a la influenza que ingresaron a hospitales del IMSS en el Estado de México durante el periodo de contingencia por influenza.

Pacientes y método: estudio de casos y controles en el que se revisaron los expedientes de 53 pacientes que fallecieron por neumonía y se parearon por hospital con los pacientes supervivientes del mismo diagnóstico. Se colectaron los datos clínicos a su ingreso y durante su evolución.

Resultados: se estableció que no hubo diferencia en la mortalidad cuando se prescribió cualquier tipo de antibióticos, esteroides o broncodilatadores. La prescripción de antivirales al ingreso de los pacientes se asoció con menor mortalidad, $p < 0.05$. Un mayor tiempo previo al ingreso y la existencia de infiltrados pulmonares múltiples se asociaron con incremento de la mortalidad, $p < 0.005$. Otros factores de riesgo asociados con muerte fueron el uso de ventilación mecánica con razón de momios 46.6 (IC_{95%} 8.41-258.0), neumonía con consolidaciones múltiples, razón de momios 5.38 (IC_{95%} 1.28-22.50).

Conclusiones: los factores de riesgo asociados con muerte en pacientes con enfermedad similar a la influenza fueron: la no administración de tratamiento antiviral al ingreso, el sexo masculino, neumonía con consolidaciones múltiples o cualquier comorbilidad crónica.

Palabras clave: enfermedad similar a la influenza, mortalidad, factores de riesgo.

Risk factors of death due to influenza-like illness in Mexican hospitals

ABSTRACT

Background: There are factors associated with poor prognosis and death in patients with influenza-like illness (ILI) that the physician should know to take the necessary measures in the care of patients.

José Raymundo Rodríguez-Moctezuma¹
Adriana Bautista-Velázquez²
Antonio Pineda-Carranza³
Jesús Chacón-Sánchez⁴
Jorge Jiménez-Luna⁵
Luis Rafael López-Ocaña⁶

¹Coordinación de Investigación en Salud.

²Unidad de Medicina Familiar 52.

³Unidad de Medicina Familiar 62.

⁴Hospital General de Zona 71, Chalco.

⁵Coordinación de Planeación en Salud y Enlace Institucional.

⁶Jefatura de Prestaciones Médicas.

Delegación Regional Estado de México Oriente, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Recibido: 12 de febrero 2015

Aceptado: 18 de abril 2015

Correspondencia: Dr. José Raymundo Rodríguez Moctezuma
Jefatura de Prestaciones Médicas
Delegación Regional Estado de México Oriente, IMSS
Calle 4 núm. 25, 3^{er} piso, Corporativo las Américas
53370 Naucalpan de Juárez, Estado de México
jose.rodriguezmoc@imss.gob.mx
rodmoc@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como

Rodríguez-Moctezuma JR, Bautista-Velázquez A, Pineda-Carranza A, Chacón-Sánchez J y col. Factores de riesgo de muerte por enfermedad similar a la influenza en hospitales de México. Med Int Méx 2015;31:281-288.

Objective: To determine risk factors associated with mortality in patients admitted to IMSS hospitals in the State of Mexico during the influenza contingency.

Material and method: A case-control study in which records of 53 patients who died of pneumonia were reviewed and matched for hospital survivors with the same diagnosis. Data at entering and clinical development information were collected.

Results: It was established that there was no difference in mortality when any antibiotics, steroids or bronchodilators were administered. Prescription antiviral at entering of patients is associated with lower mortality, $p < 0.05$. More time before admission and the presence of multiple pulmonary infiltrates were associated with increased mortality, $p < 0.005$. Other risk factors associated with death were the use of mechanical ventilation with RM 46.6 (95% CI 8.41-258.0) and pneumonia with multiple bindings, RM 5.38 (95% CI 1.28-22.50).

Conclusions: Risk factors associated with death in patients with influenza-like illness were: not administration of antiviral treatment at entering, male sex, multiple pulmonary infiltrates or any chronic disease.

Key words: influenza-like illness, mortality, risk factors.

ANTECEDENTES

En marzo de 2009, la Secretaría de Salud de México reportó brotes de enfermedades respiratorias con características moleculares de los virus de la influenza aviar reportada en Estados Unidos y Europa.^{1,2}

En abril del mismo año, la Dirección General de Promoción de Epidemiología notificó a la Organización Panamericana de la Salud un brote de infecciones seudogripales en una pequeña comunidad del estado de Veracruz, de conformidad con las regulaciones internacionales de salud, así como algunos casos de enfermedades respiratorias graves causadas por el virus de la influenza tipo A H1N1 de origen porcino (S-OIV, por sus siglas en inglés) confirmadas por pruebas de laboratorio en los estados de Oaxaca, Tlaxcala, San Luis Potosí y Veracruz.³ Para el mes de mayo, la Dirección

Adjunta de Epidemiología reportó 4,910 casos confirmados y 85 muertes causadas por el virus A H1N1 y los casos que fallecieron tuvieron una manifestación aguda severa.⁴

La Coordinación de Vigilancia Epidemiológica y de Apoyo en Contingencias de la Unidad de Salud Pública del Instituto Mexicano del Seguro Social reportó los casos de pacientes atendidos en unidades médicas del instituto y las características epidemiológicas en las Delegaciones en la República Mexicana con 6,945 (11%) casos confirmados y 63 (1%) fallecimientos.⁵

La manifestación clínica de los pacientes con infecciones confirmadas por el virus A H1N1 tuvo como signos relevantes: fiebre, tos, taquipnea e insuficiencia respiratoria rápidamente progresiva y cambios radiográficos característicos bilaterales; algunos de estos pacientes se internaron en unidades de cuidados intensivos.^{6,7}



Ciproflox[®] DM

Las radiografías de tórax mostraron lesiones multifocales con consolidaciones múltiples; el derrame pleural fue un hallazgo poco común. Las anomalías radiográficas aparecieron con una media de siete días a partir del inicio de la fiebre. Se ha reportado de manera común la insuficiencia orgánica múltiple con datos de insuficiencia renal o daño cardíaco en algunas ocasiones, incluyendo dilatación cardíaca y taquiarritmias supraventriculares. El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda apareció seis días posteriores a la hospitalización y se asoció con origen polimicrobiano en aproximadamente 40% de los casos.^{8,9}

Debido a que en el inicio de la pandemia no contábamos con pruebas confirmatorias para establecer el diagnóstico de neumonía por el virus A H1N1 y considerando que las características clínicas observadas en nuestros pacientes fueron muy semejantes a las producidas por el virus de la influenza, se incluyeron en el concepto de enfermedad similar a la influenza, que produce síntomas similares a la gripe, afecta a sujetos jóvenes y se transmite por vía respiratoria de persona a persona.

El objetivo de este estudio fue determinar los factores de riesgo con base en las características clínicas de los pacientes que tuvieron enfermedad similar a la influenza en el periodo en que se mantuvo la contingencia de la influenza en hospitales de la Delegación Oriente del Estado de México del Instituto Mexicano del Seguro Social e identificar los factores de riesgo asociados con muerte.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de casos y controles en el que se revisaron los expedientes de 106 pacientes con diagnóstico de enfermedad similar a la influenza, definida como aquella de manifestación súbita y rápidamente progresiva en la primera semana

desde el inicio de los síntomas. En el grupo de casos, 53 pacientes fallecieron como consecuencia de la enfermedad, de acuerdo con los registros de los certificados de defunción correspondientes en los hospitales de la Delegación Oriente del Estado de México del IMSS. El grupo control se conformó por 53 pacientes que sobrevivieron y que tuvieron las mismas características sociodemográficas y clínicas, pareados 1:1 por hospital de egreso para su comparación.

Se incluyeron pacientes de uno y otro sexo, con límites de edad de 15 y 77 años, con diagnóstico de neumonía, que a su ingreso no tuvieran antecedentes o diagnóstico de cáncer pulmonar u otras neoplasias en etapa terminal, o padecer el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y que contaran al menos con 75% de los registros de las fechas y horas en las notas de evolución y estudios de laboratorio registrados en el expediente clínico para su análisis en ambos grupos. Todos los sujetos contaron con radiografías de tórax basales y de seguimiento.

Los antibióticos administrados se clasificaron para fines de este trabajo en tres categorías: la primera incluyó antibióticos betalactámicos, sulfonamidas y aminoglucósidos; la segunda, principalmente cefalosporinas de espectro medio, y la tercera, cefalosporinas, quinolonas y otros de amplio espectro antimicrobiano. El estudio tuvo la aprobación del Comité Local de Investigación y no se requirió consentimiento informado.

La base de datos y el análisis estadístico se realizó con el programa STATA Ver. 11.1. El análisis descriptivo incluyó medidas de tendencia central y dispersión. Para el análisis inferencial se utilizaron las pruebas χ^2 y U de Mann-Whitney, con nivel de significación de 0.05. Para determinar la fuerza de asociación de los factores de riesgo se calculó la razón de momios (RM) mediante regresión logística multivariante con un intervalo de confianza de 95%.

RESULTADOS

Los pacientes incluidos en el estudio se seleccionaron durante el segundo mes del comienzo oficial de la contingencia epidemiológica, de junio a agosto. La edad varió de 15 a 77 años, hubo predominio de pacientes en edad productiva, con promedio de 38.9 años, con proporción ligeramente mayor de hombres. En relación con la ocupación, 28% se dedicaba a labores del hogar, 23% eran empleados, 17% reportaron diversas actividades, 1% jubilados y de 31% no se obtuvo el dato. Las características clínicas generales de la población estudiada se muestran en el Cuadro 1.

Los signos y síntomas más frecuentes fueron: tos, en 76%, mialgias en 64%, dificultad respiratoria en 64%, astenia y adinamia en 61%, fiebre en 53%, cefalea 42% y rinorrea en 37%. La duración en horas desde la aparición de los signos y síntomas hasta el ingreso hospitalario en ambos grupos se muestra en el Cuadro 2.

Se encontraron diferencias estadísticas significativas de las pruebas de laboratorio entre ambos grupos, resaltó la glucemia al ingreso, durante la estancia y previo al fallecimiento o egreso del hospital, así como en las concentraciones de DHL y de lactato; estas diferencias se muestran en el Cuadro 3.

Los hallazgos radiológicos de tórax reportaron los siguientes diagnósticos: sin neumonía 12%, neumonía de foco único 11%, neumonía con consolidaciones múltiples 53%, neumonía intersticial 13%, y otros diagnósticos diferentes a neumonía 10%.

En relación con el género, se observaron diferencias entre los grupos, con mayor mortalidad en los hombres, con 61% y $p=0.047$, y con diabetes, con $p<0.05$. Los datos acerca de hábitos del consumo de tabaco se determinaron en 34 sujetos de ambos grupos; se observó que el tabaquismo fue mayor en los pacientes que fallecieron que en los sujetos vivos, con $p<0.001$.

Cuadro 1. Características demográficas y clínicas de toda la muestra (n=106)

Muertos (casos)	53
Vivos (controles)	53
Edad	38.92 ± 14 (intervalo 15 a 77)
Sexo (%)	
Mujer	42 (40)
Hombre	64 (60)
Comorbilidad aguda (%)	
No	70
Sí	8
Comorbilidad crónica n=93 (%)	
Ninguna	57 (61)
Diabetes mellitus	8 (9)
Hipertensión arterial	5 (5)
Diabetes más hipertensión	6 (6)
Obesidad	5 (5)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2 (2)
Otros	10 (10)

Cuadro 2. Diferencia entre grupos de parámetros clínicos al ingreso hospitalario

	Casos	Controles	Valor p**
Edad (años)	41.81±13.5	36.02±14.6	0.037
Frecuencia cardiaca/min	94.8±19.6	85.2±14.2	0.007
Frecuencia respiratoria/min	27.2±7.6	24.04±4.3	0.013
Presión arterial sistólica (mmHg)	112.1±16.5	114.7±16.8	ns
Presión arterial diastólica (mmHg)	68.7±11.1	72.1±12.9	ns
Temperatura (°C)	37.3±0.97	37.1±1.0	ns
Inicio de síntomas*	128±64	86.4±84	0.007
Fiebre*	128.2±76.9	41.2±33.8	0.000
Cefalea*	138.5±66.3	71.0±69.3	0.002
Tos*	138.8±64	101±97	0.049
Rinorrea*	142±50	122±105	ns
Mioartralgias*	143.2±82.3	92.1±90.2	0.026
Dificultad respiratoria*	89.1±61	58.5±56.5	ns
Astenia y adinamia*	119.71±71	110±106	ns

* Tiempo en horas. ** U de Mann-Whitney.

**Cuadro 3.** Diferencia de las pruebas de laboratorio obtenidas desde el ingreso hospitalario

Estudios de laboratorio	Casos	Controles	Valor p
Linfocitos durante la estancia (%)	42	17	0.003
Gasometría			
pH de ingreso	7.31±0.13	7.40±0.07	0.03
pO ₂ de ingreso	45±25	71±31	0.001
pO ₂ durante la estancia	48.9±28	73.1±26	0.02
% Sat de O ₂ durante la estancia	73.2±20.4	91.8±6.4	0.009
Glucemia (mg/dL)			
Al ingreso	204±112	115±58	< 0.001
Promedio durante la estancia	226	117	0.01
Previo al egreso o muerte	262	111	0.01
Lactato al ingreso	3.3	0.73	0.04
Lactato durante la estancia	2.0±1	0.57±0.19	0.002
Creatinina al ingreso (mg/dL)	1.4±0.85	0.93±0.33	0.001
Creatinina durante la estancia	1.86±0.2	0.93±0.36	0.004
Deshidrogenasa láctica al ingreso (mg/dL)	1,692±1,716	479±297	ns
Deshidrogenasa láctica durante la estancia	1,273±322	397±16	0.01

U de Mann-Whitney.

Respecto a la prescripción de antibióticos al ingreso al hospital, 14% de los 106 pacientes recibió un antibiótico de primera categoría, 40%, uno de tercera categoría, 30% uno de primera y uno de tercera categoría, 3% recibió dos de tercera categoría, 3% recibió dos de primera categoría, 7% no recibió ninguno y en 3% no se obtuvo el dato.

Durante la estancia hospitalaria la administración de un antibiótico de primera categoría tuvo frecuencia de 3%, uno de tercera categoría de 46%, uno de primera más uno de tercera categoría de 25%, dos de tercera categoría 5%, dos de primera categoría 1% y más de dos antibióticos, 3%. En el resto no se obtuvo el dato y 8% de los pacientes a su ingreso recibieron oseltamivir o zanamivir.

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes vivos y los que fallecieron con la administración de antibióticos de cualquier línea, si éstos se administraron solos o en combinación, al ingreso o durante la estancia hospitalaria. No se observó disminución de la

mortalidad con la prescripción de esteroides o medicamentos broncodilatadores; se encontró que los pacientes a los que se les prescribió oseltamivir o zanamivir a su ingreso hospitalario tuvieron menor mortalidad, con $p=0.026$.

Los principales factores de riesgo de muerte identificados al comparar los grupos de sujetos vivos y fallecidos mediante regresión logística fueron: a los pacientes que se les instaló ventilación mecánica con una razón de momios (RM) de 47 (IC de 95%, 8.41-258) veces más de probabilidad de fallecer que los no intubados; también se encontró que los pacientes con neumonía de consolidaciones múltiples tuvieron una RM 5.3 veces superior (IC de 95%, 1.28-22.5) de fallecer contra los que no tuvieron esta afección. Los demás factores de riesgo analizados fueron el género, diabetes mellitus, comorbilidad crónica y prescripción de esteroides; ningún factor mostró asociación en el análisis multivariante. El tratamiento antiviral administrado a pacientes con sospecha de neumonía por virus de la influenza A H1N1 mostró ser un factor protector, como se muestra en el Cuadro 4.

Cuadro 4. Estimación de los factores de riesgo de muerte de los pacientes hospitalizados mediante regresión logística multivariante

Factor de riesgo	Razón de momios	Valor de p	IC 95%
Comorbilidad crónica	8	0.01	2.8-23
Neumonía de consolidaciones múltiples	5.3	0.05	1.28-22.55
Uso de ventilación mecánica	46.5	0.00	8.4-258.06
Administración de antivirales al ingreso	0.488	0.026	0.11-2.02

DISCUSIÓN

Las neumonías en México y en el mundo son de las enfermedades infecciosas con mayor número de ingresos hospitalarios y de las primeras causas de muerte, sobre todo en los extremos de la vida, en donde la variabilidad del tratamiento influye de manera importante en la evolución y resultado de la enfermedad.⁸ En 2009 se generó una de la pandemias más relevantes relacionadas con el virus de la influenza A H1N1 y causó, en su inicio, un número mayor de muertes del esperado por una enfermedad infecciosa respiratoria en unidades hospitalarias, lo que generó una alerta mundial por la Organización Mundial de la Salud, que incluyó medidas de contención en la población general y medidas de diagnóstico y tratamiento hospitalario.^{1,2}

En México, la pandemia mostró el desconocimiento en el diagnóstico y tratamiento hospitalario de los pacientes con sospecha clínica o diagnóstico confirmado de esta enfermedad, lo que produjo incremento de la mortalidad, respecto a años previos para los internamientos por neumonías bacterianas, las causadas por influenza estacional y la causada por el virus A H1N1; esta última, debido a su manifestación clínica inusual, rápida evolución y baja respuesta a los tratamientos habitualmente prescritos.⁵

Debido a que los casos que se evaluaron en este estudio ocurrieron en los primeros meses de la contingencia, la obtención de pruebas confirmatorias para el virus A H1N1 fue limitada y los criterios para la obtención de la muestra de los expedientes estudiados se basaron en las características clínicas para ser considerada enfermedad similar a la influenza.

La edad de aparición en los pacientes fallecidos y en los vivos mostró un amplio intervalo, con una media no habitual, y aunque en los pacientes que murieron la edad fue mayor, no fue la esperada para el patrón observado de fallecimientos por neumonía por el virus de influenza estacional. El sexo masculino fue factor de riesgo de muerte, lo que se explica en nuestro medio por mayor probabilidad de exposición al contagio en el hombre, fuera de casa, que en la mujer, que mostró tener principalmente actividades del hogar.

Los signos clínicos al ingreso a los hospitales también tuvieron características de mayor gravedad ya conocidos y considerados datos pronóstico de muerte al ingreso de pacientes a las unidades de urgencias y cuidados intensivos⁹ y con características clínicas muy similares a las encontradas en nuestros pacientes, como se muestra en un estudio reportado por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos.¹⁰

El tiempo en horas desde el inicio de los signos y síntomas hasta el ingreso a una unidad hospitalaria fue significativamente mayor en los sujetos que fallecieron, como se ha reportado en otros estudios que incluyen pacientes con neumonía causada por virus de la influenza A H1N1,^{10,11} dejando en los pacientes evaluados una “ventana” de tres días entre el inicio del cuadro clínico y el inicio de la atención médica para disminuir la probabilidad de morir.



Los datos de laboratorio al ingreso y durante la estancia hospitalaria de los pacientes mostraron diferencia estadísticamente significativa o tendencia a ésta, y se asociaron con daño pulmonar y trastorno ventilatorio, como en el caso de la gasometría arterial y la deshidrogenasa láctica. Sin embargo, también se observaron alteraciones metabólicas como hiperglucemia, datos de insuficiencia renal leve y otras conocidas en estados de gravedad, como elevación de las concentraciones de lactato y de la deshidrogenasa láctica, que se han reportado en esta enfermedad, así como en neumonía por virus A H1N1 y otras entidades.^{9,12,13}

La administración de antibióticos únicos o combinados, al inicio o durante la hospitalización, en nuestro estudio no mostró utilidad para disminuir la probabilidad de muerte, no obstante que las recomendaciones de las guías internacionales proponen mayor beneficio cuando se administran en las primeras 48 horas del inicio de los síntomas.^{14,15}

CONCLUSIONES

En este estudio, la no administración de tratamiento antiviral al ingreso se asoció con mortalidad, y estableció la necesidad de iniciar oportunamente el tratamiento con oseltamivir o zanamivir, con el fin de mejorar la supervivencia. Otros factores de riesgo de muerte identificados fueron el sexo masculino, neumonía con consolidaciones múltiples o cualquier comorbilidad crónica, principalmente diabetes mellitus e ingresar al servicio de urgencias con insuficiencia respiratoria. De estos factores, las Guías IDSA¹⁴ sólo consideran la diabetes mellitus y contemplan otras enfermedades, como cáncer, tener VIH o más de 65 años de edad. Los expedientes de pacientes con cáncer o VIH se excluyeron en este trabajo debido al hecho de que por sí mismos, estos grupos de pacientes tienen más riesgo de muerte; de haberlos incluido, los resultados

habrían tenido algún sesgo. La media de edad de los sujetos que fallecieron en nuestro estudio fue menor a la mencionada en otros reportes.

Aunque no se determinó la positividad al virus de la influenza en la época en que se inició la contingencia en México por esta enfermedad, los signos y síntomas encontrados en nuestro trabajo, así como los factores de riesgo de mortalidad son similares a los reportados por otros autores en sujetos que fallecieron por neumonía causada por el virus de la influenza A H1N1.^{5,6,11}

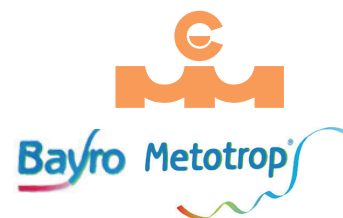
Se analizó el hábito del tabaquismo como factor de riesgo de muerte y se observó diferencia estadística con mayor probabilidad de morir en los sujetos que fumaban.

La importancia de conocer los factores de riesgo de agravamiento y mortalidad, así como los signos y síntomas clínicos relevantes que se asocian con éstos, radica en el hecho de que los médicos de los servicios de urgencias y de hospitalización requieren identificar datos relevantes para la toma oportuna de decisiones diagnósticas y terapéuticas en los casos de neumonías de manifestación no habitual, como el caso de la enfermedad similar a la influenza, sobre todo en los escenarios clínicos donde se carece de recursos diagnósticos como pruebas rápidas para escrutinio o pruebas confirmatorias que requieren mayor tiempo para su resultado.

REFERENCIAS

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Infections with a swine-origin influenza A (H1N1) virus—United States and other countries. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:431-433.
2. Novel swine-origin influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Eng J Med* 2009;360:2605-2615.
3. López-Cervantes M, Venado A, Moreno A, Pacheco-Dominguez RL, Ortega-Pierres G. On the spread of the

- novel influenza A(H1N1) virus in Mexico. *J Infect Dev Ctries* 2009;3:327-330.
4. Brote de Influenza Humana A H1N1. Dirección General Adjunta de Epidemiología, 2009. Disponible en: <http://portal.salud.gob.mx/contenidos/noticias/influenza/estadisticas/>.html.
 5. Echeverría-Zuno S, Mejía-Aranguré JM, Mar-Obeso AJ, Grajales-Muñiz C, et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico a retrospective analysis. *Lancet* 2009;374:2072-2079.
 6. Perez-Padilla R, De la Rosa Zamoni D, Ponce de León S, Hernández M, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009;361:680-689.
 7. Writing committee of the WHO consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza, Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper SA, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010;362:1708-1719.
 8. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Gorordo I y col. Pacientes ingresados por neumonía adquirida en la comunidad: Estudio comparativo en función de la especialidad del servicio médico responsable. *Arch Bronconeumol* 2005;41:300-306.
 9. Del Bufalo C, Morelli A, Bassein L, Fasano L, et al. Severity scores in respiratory intensive care: APACHE II predicted mortality better than SAPS II. *Respir Care* 1995;40:1042-1047.
 10. Jain S, Benoit SR, Skarbinski J, Bramley AM, Finelli L. Influenza-associated pneumonia among hospitalized patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus-United States 2009. *Clin Infect Dis* 2012;54:1221-1229.
 11. Wilking H, Buda S, von der Lippe E, Altmann D, et al. Mortality of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Germany. *Euro Surveill* 2010;15:1-6.
 12. Bewick T, Myles P, Greenwood S, Nguyen-Van-Tam JS, et al. Clinical and laboratory features distinguishing pandemic H1N1 influenza-related pneumonia from inter-pandemic community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2011;66:247-252.
 13. Orizaga-Franco T, Rosas-Moreno M de JR, Morales-Blanhir JE. El cuadro clínico y laboratorio. *Neumología y Cirugía de Tórax* 2007;66:23-28.
 14. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, et al. Seasonal influenza in adults and children-diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: Clinical. Practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *IDSA Guidelines*. *Clin Infect Dis* 2009;48:103-132.
 15. Luna CM, Monteverde A, Rodríguez A, Apezteguia C y col. Neumonía intrahospitalaria: guía clínica aplicable a Latinoamérica preparada en común por diferentes especialistas. *Arch Bronconeumol* 2005;41:439-456.



Síndromes pleuropulmonares: de la fisiología a la neumología

José Carlos Herrera-García
Rubén Sánchez-Pérez

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

RESUMEN

La neumología del siglo pasado no contaba con la gran cantidad de métodos diagnósticos como hay en la actualidad; por ello, la mayor parte de los padecimientos respiratorios estaban basados en un alarde de observación y diagnóstico auscultatorio fino; metodología que nunca debe olvidarse y, sobre todo, debe perpetuarse para las nuevas generaciones de la especialidad. Desde el maestro Rébora hasta el Dr. Pérez Padilla, se debe perpetuar el arte de la auscultación respiratoria por signos convencionales torácicos y extratorácicos que tengan relación con la enfermedad respiratoria.

Palabras clave: neumología, ruidos respiratorios, auscultación.

Pleuropulmonary syndromes: from physiology to pneumology

Recibido: 27 de octubre 2014

Aceptado: 18 de febrero 2015

ABSTRACT

Pneumology in the last century did not have the large amount of diagnostic methods as now, because most of respiratory diseases were based on fine observation and diagnosis by breath sounds method that should never be forgotten and should be perpetuated to the new generations of the specialty. From the teacher Rebora to Perez Padilla, the art of auscultation should be perpetuated by thoracic and extrathoracic signs that can be related to any respiratory disease.

Key words: pneumology, breath sounds, auscultation.

Correspondencia: Dr. José Carlos Herrera García
Departamento de Cardioneumología
Fundacion Madonna Di Guadalupe
Av. Kepler 2143, reserva territorial Atlixcayotl
72190 Puebla, México
jchg10@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como
Herrera-García JC, Sánchez-Pérez R. Síndromes
pleuropulmonares: de la fisiología a la neumología.
Med Int Méx 2015;31:289-295.

ANTECEDENTES

En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) existieron grandes personajes, como el maestro Rébora, pasando por el Dr. Rivero Serrano y actualmente el Dr. Pérez Padilla, quienes fueron y son grandes semiólogos basados en la fina auscultación del aparato respiratorio, describiendo signos convencionales y abreviaturas que tienen por objeto facilitar la expresión de los hallazgos de la exploración física del tórax. La exploración del paciente neumológico debe incluir, además de la exploración mínima del tórax, realizar la semiología de los signos torácicos y extratorácicos que tienen relación con la enfermedad respiratoria.¹

La movilidad torácica la expresamos por la letra M, y puede ser normal, disminuida o abolida o aumentada; la expresión es: M=, M-, M+. Las vibraciones vocales se expresan como VV, y su expresión es: VV=, VV-, VV+. La sonoridad se expresa como S=, S-, S+ y Sot (timpánica). Respecto a los ruidos respiratorios, se expresan: L mayúscula y significa: la rama vertical larga es la inspiración y la rama horizontal la espiración, debido a que en la auscultación la inspiración se escucha más que la espiración, teniendo en cuenta que, neumológicamente, la espiración es más larga que la inspiración y se expresa: L, prolongada con aumento de la vertical u horizontal de acuerdo con la fase del ciclo respiratorio. La intensidad se expresa: L=, L+ (aumentada), L- (disminuida) y L≠ (abolida) L___ (espiración prolongada), L^ (respiración ruda), L+^ (respiración soplante).

Los estertores se expresan como R= roncantes, S= silbantes, P= pientes, crepitantes (expresados como puntitos, colocados todos sobre el ángulo de la L) y subcrepitantes (expresados por rueditas de diverso tamaño en el ángulo L); en cuanto a las variantes de la voz, la broncofonía se expresa por la B, la egofonía por una E y la pectoriloquia áfona por PA.^{1,2}

En la clínica del aparato respiratorio se entiende por síndrome al conjunto sistematizado de signos obtenidos en la exploración que tiene como base un determinado estado anatomopatológico producido por varias causas. Desde el punto de vista de la exploración física, para que las alteraciones del parénquima pulmonar o de la cavidad pleural den origen a un síndrome, coexisten dos condiciones: a) la porción dañada en la pleura o en el pulmón debe ser de magnitud suficiente para modificar los signos normales de la exploración; b) la lesión debe estar ubicada en porciones del pulmón cercanas a la pared del tórax para que los cambios puedan ser obtenidos por las maniobras de exploración.¹⁻³

Para su estudio se dividen en síndromes pulmonares y síndromes pleurales, como se muestra en el Cuadro 1. Para su expresión, se ha determinado la denominación realizada por Rébora y otros autores, para el aumento, disminución o abolición de los siguientes datos obtenidos de la exploración física, desarrollados bajo inspección, palpación, percusión y auscultación, como movimientos respiratorios (MR), ruidos respiratorios (RR), vibraciones vocales (VV) y transmisión de la voz (TV), como se resume en los Cuadros 2 al 4.^{2,3}

Síndromes pulmonares

Síndrome físico de condensación

Se caracteriza por cambios en el contenido alveolar, normalmente lleno de aire, y cambia por exudado, como: neumonía, tuberculosis o tumores.

Cuadro 1. Síndromes pleuropulmonares

Pulmonares	Pleurales
Condensación	Derrame pleural
Atelectasia	Neumotórax
Rarefacción	Pleuritis seca
Cavitario	Paquipleuritis

Cuadro 2. Características de las diferentes formas de redacción de la semiología respiratoria en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

	Dr. Cosío Rébora	Dr. R Serrano y Pérez Padilla
Movimientos respiratorios	M	MR
Ruidos respiratorios	R	RR
Vibraciones vocales	L	VV
Trasmisión de la voz	L, B, E, PA	TV

Inspección (I): la movilidad del hemitórax afectado está disminuida por estar alterada la ventilación y modificación de las propiedades elásticas del pulmón.

Palpación (Pa): se corrobora la hipomovilidad, las vibraciones vocales están aumentadas debido a que la condensación convierte al pulmón en un medio más homogéneo y en mejor trasmisor.

Percusión (Pe): la sonoridad está disminuida o abolida; es decir, no hay resonancia pulmonar o claro pulmonar; la sonoridad es mate o submate.

Auscultación (As): los ruidos respiratorios están aumentados de intensidad y son audibles en la espiración, acompañados de un soplo tubario (a veces), que es un sonido que semeja el paso del aire a través de un tubo, debido que es un ruido bronquial y no participa el murmullo vesicular porque los alvéolos están ocupados por material líquido o semilíquido

Cuadro 4. Síndromes pleurales

	Derrame	Neumotórax	Paquipleuritis
Inspección	MR-	MR-	MR-
Palpación	MR- VV-	MR- VV+	MR- VV-
Percusión	Mate o S-	Hipersonoridad o S+	Mate o submate
Auscultación	RR- TV-	RR- TV-	RR- TV-

y esto aumenta la trasmisión de los fenómenos vibratorios y, por consiguiente, la trasmisión de la voz se ausculta con mayor intensidad en el sitio afectado.

Fenómenos agregados: estertores alveolares al final de la inspiración, que denotan alvéolos parcialmente llenos y estertores bronquioalveolares que no implican daño sólo alveolar, sino daño bronquial, así como frote pleural si se agrega irritación de la pleura.

Nomenclatura: MR disminuidos, VV aumentadas, mate y TV aumentada; o M-, VV+, S-, LL (soplo tubario).³⁻⁵

Síndrome físico de atelectasia

Aparece cuando existe obstrucción de un bronquio por diversas causas; el aire que queda en los alvéolos que dependen del bronquio es absorbido por la sangre circulante y se produce un colapso

Cuadro 3. Síndromes pulmonares

	Condensación	Atelectasia	Cavitario	Rarefacción
Inspección	MR-	MR-	MR-	MR-
Palpación	MR- VV+	MR- VV-	MR- VV-	MR- VV-
Percusión	Mate o S-	Mate, o submate, o S-	Hiperclaridad o S+	Hipersonoridad o S+
Auscultación	RR+ TV+ Soplo tubario	RR- TV-	Soplo cavitario	RR- TV-

pulmonar. Éste representa la disminución del volumen pulmonar y tiene como consecuencia un aumento de la presión intrapleural, debido a que el espacio pleural permanece hermético; se acompaña del desplazamiento de estructuras vecinas, como el mediastino, la tráquea y el diafragma, hacia el lado afectado, además de que los espacios intercostales se cierran.

Inspección: disminución del volumen, retracción de los espacios intercostales, hueco supraclavicular o supraesternal e hipomovilidad del lado afectado.

Palpación: corrobora la disminución de los movimientos respiratorios, las vibraciones vocales están disminuidas o ausentes, a veces el ápex podrá palparse desviado hacia el lado afectado.

Percusión: mate o submate.

Auscultación: abolición de ruidos respiratorios, de la transmisión de la voz, debido a que los ruidos respiratorios se transmiten a través del árbol bronquial y son amortiguados por la obstrucción. En el aspecto clínico, este síndrome se parece al de derrame pleural, en el que la radiografía de tórax es indispensable para determinar el diagnóstico.

Nomenclatura: MR disminuidos, tiros intercostales, VV disminuidas, mate o submate, RR disminuidos, así como TV disminuida; o M-, L-, R-.³⁻⁵

Síndrome físico cavitario

Existe cuando hay destrucción del parénquima pulmonar con formación de una cavidad (ésta debe ser de tamaño suficiente para poder detectarse clínicamente). Este síndrome puede aparecer en absceso pulmonar, caverna por tuberculosis, quiste pulmonar y bulas por destrucción del parénquima pulmonar.

Inspección: disminución de los movimientos respiratorios del lado afectado.

Palpación: corrobora la disminución de los movimientos del tórax del lado afectado.

Percusión: mate.

Auscultación: existe un soplo anórico o soplo cavitario (ruido que semeja al producido por la corriente de aire que pasa por la boca de una botella al dirigir horizontalmente el flujo de aire. El sonido es más grave entre más grande sea la cavidad y cambia conforme el tamaño de la cavidad y se llena de secreciones. Cuando la cavidad está rodeada de inflamación o neumonitis se comporta como síndrome de condensación pulmonar. En caso de que la cavidad esté ocupada de aire, se expresa como: VV-, RR-, TV- e hipersonoridad o timpanismo.

Nomenclatura: cavidad llena de líquido: MR-, VV+, RR+, TV+, S+; o M-, L+, R+.

Cavidad llena de aire: VV-, RR-, TV-; o M-, L-, R-.³⁻⁵

Síndrome físico de rarefacción

Es característico en los pacientes con enfisema pulmonar y que tienen tórax en tonel; corresponde a la distensión permanente del parénquima pulmonar con atrapamiento de aire y ruptura de las paredes alveolares.

Inspección: tórax aumentado de volumen, en inspiración permanente, con costillas horizontales y el ángulo bicostal muy abierto; escasa o nula movilidad torácica.

Palpación: corrobora la disminución de los movimientos respiratorios y vibraciones vocales disminuidas con disminución de los movimientos entre la inspiración y la espiración sólo de 1 a 2 cm, cuando al menos deben ser de 4 a 6 cm.

Percusión: hipersonoridad que se corrobora con el atrapamiento de aire como consecuencia de la hiperdistensión pulmonar, la línea de demarcación entre la sonoridad pulmonar y la región lumbar, línea de Mouriquand, está descendida y no es raro encontrarla en el décimo o undécimo espacio intercostal, con huecos supraclaviculares hipersonoros.

Auscultación: ruidos respiratorios disminuidos, transmisión de la voz disminuida en ambos hemitórax, la inspiración más corta con espiración se hace patente en toda su duración porque al entrar en juego los músculos accesorios, la hacen audible; de ahí que en el enfisema se ausculte prolongada la espiración. Con frecuencia se pueden percibir estertores roncales, silbantes y pantes al final de la espiración, que expresan la obstrucción, el edema o el broncoespasmo y son más aparentes cuando se adopta la posición de decúbito dorsal; en ocasiones pueden auscultarse estertores subcrepitantes.

Nomenclatura: MR-, VV-, S+, RR- TV-; o M+, V-, S+, R,C,P.³⁻⁵

Síndromes pleurales

De acuerdo con Rébora y colaboradores, estos síndromes comprenden los llamados secos (pleuritis seca, sínfisis pleural y paquipleuritis) y los exudativos (derrame pleural y neumotórax).

Síndrome de derrame pleural

Aparece cuando el espacio pleural está ocupado por líquido, ya sea trasudado, exudado, sangre, pus o quilo. Para que se detecte clínicamente debe haber, al menos, 400 cc.

Inspección: disminución de movimientos respiratorios del lado afectado, aumento de los espacios intercostales y abombamiento de la región subescapular o en todo el hemitórax.

Palpación: se corrobora la hipomovilidad y las vibraciones vocales se palpan disminuidas (aunque el líquido es más homogéneo, se forma una pared entre la vibración-trasmisión-árbol bronquial y pulmón y el receptor, que es el estetoscopio; el ápex puede palparse desplazado hacia el lado sano, concluyendo en disminución o abolición de las vibraciones vocales en la región basal del hemitórax; en cambio, existe aumento de ellas en la parte alta.

Percusión: submate o mate en la región basal; esta matidez queda limitada hacia arriba por una curva en forma de parábola, llamada curva de Damoiseau; la curva se inicia en la región basal del lado sano, asciende, cruza la columna vertebral, continúa ascendiendo en pleno hemitórax dañado, alcanza su máximo en la línea axilar media y luego desciende poco a poco a la región axilar y la cara anterior. El triángulo de matidez que se forma en el lado sano se llama triángulo de Grocco y es producido por el rechazamiento del mediastino hacia el lado sano, bajo la acción mecánica del derrame.

En cambio, si en la base hay matidez, en la zona suprayacente al derrame, es frecuente que exista hipersonoridad por arriba de la curva de Damoiseau, las vibraciones vocales están aumentadas, así como la intensidad de la respiración. A este conjunto de signos se denomina skodismo, descrito por Joset Skoda, que es producido por el pulmón que, rechazado y ascendido por el derrame, funciona con mayor actividad.

Auscultación: ruidos respiratorios abolidos o solamente disminuidos en la región basal; cuando existe una condensación pulmonar puede aparecer un soplo pleural, ruido semejante al soplo tubario. La voz tiene egofonía (voz temblorosa que se representa como *uno*, ocasionada por la vibración del derrame en el sitio de mayor cuantía y por ello es más fácil de percibir cerca

de la curva de Damoiseau). También aparece pectoriloquia áfona, que se denomina signo de Bacelli.

Existe el signo de la moneda de Pitres, que resulta de la percusión de dos monedas entre sí sobre la línea media, en la cara anterior del tórax, y se auscultan comparativamente ambas regiones sub-escapulares, se genera el signo de la moneda; es decir, del lado del derrame se escucha la trasmisión con timbre metálico y del lado sano se percibe como si se percutieran dos trozos de madera.

Cuando el derrame pleural se asocia con existencia de gas, es decir, cuando hay un proceso mixto en la cavidad pleural, el límite superior de la matidez, en lugar de ser una línea parabólica, es una línea horizontal siempre, a pesar de la posición que adopte el paciente. A este signo se le denomina signo del nivel de Pitres y a la desviación del esternón hacia el lado de derrame, como consecuencia de los espacios intercostales, se denomina signo de la plomada de Pitres.

Nomenclatura: MR-, VV-, RR-, Mate, TV-; o M-, V-, S-, E, P, A.³⁻⁵

Síndrome físico de neumotórax

Es la existencia de aire en la cavidad pleural; generalmente penetra a la cavidad pleural a través del pulmón, de los bronquios rotos o por la pared que pierde su integridad. La entrada de aire es favorecida por la presión intrapleural negativa; esto provoca que la presión se iguale con la atmosférica y se produzca colapso pulmonar. Según la cantidad de aire que entra a la cavidad pleural será el grado de colapso pulmonar; por tanto, un neumotórax mayor de 20% ya se detecta clínicamente.

Inspección: disminución de los movimientos respiratorios hasta la abolición; uso de los músculos accesorios.

Palpación: corrobora la disminución o hipomovilidad del hemitórax afectado, con vibraciones vocales aumentadas.

Percusión: son característicos la hipersonoridad o timpanismo franco.

Auscultación: ruidos respiratorios abolidos y trasmisión de la voz disminuida o abolida.

En caso de neumotórax del lado izquierdo, por lo general, la matidez cardiaca puede desaparecer; lo mismo ocurre en la matidez hepática, cuando el neumotórax es derecho.

Pleuritis seca

Es el proceso irritativo pleural originado por la pérdida de desplazamiento pasivo de ambas membranas pleurales, excitando a las fibras nerviosas que inervan la pleura parietal, lo que causa las dos manifestaciones de este síndrome:

1. Dolor pleural. Intenso, transflíctivo, aumenta con la tos y los movimientos respiratorios.
2. Frote o roce pleural. Denominado como ruidos de rechinido en todo el ciclo respiratorio que no se modifican con la tos.

Sínfisis pleural

Caracterizada por el adosamiento total o parcial de las membranas pleurales, no tiene manifestación clínica. La pérdida de los senos costofrénicos y cardiofrénicos, primordialmente del contorno diafragmático en forma festonada, exhiben picos que continúan con algún trazo lineal pulmonar, llamado festón de Maingot.

Paquipleuritis

Es el engrosamiento de la pleura, que puede ser total o abarcar sólo el parénquima pulmonar, lo



que se denomina fibrotórax plerógeno; cuando es parcial, donde domina el ápex, se llama casquete apical de paquipleuritis.

Inspección: disminución de los movimientos respiratorios.

Palpación: se corrobora la disminución de los movimientos respiratorios y las vibraciones vocales disminuidas o abolidas.

Percusión: submate o mate.

Auscultación: disminución o abolición de los ruidos respiratorios.

Se agregan desviaciones mediastinales hacia el lado de la paquipleuritis.¹⁻⁵

REFERENCIAS

1. Villegas Cosío, Celis Salazar A, Cosío Pascal M. Aparato respiratorio. 9ª Ed. México: Editorial Francisco Méndez Oteo, 1977.
2. Pasterkamp H. Respiratory sounds; advances beyond the stethoscope. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:974-987.
3. Rébora Gutiérrez F. Semiología del aparato respiratorio en síndromes pleuropulmonares. México: Editorial Méndez Editores, 2009;171-219.
4. Pérez Padilla R. Enfermedades respiratorias en diagnóstico clínico y exploración física. México: Editorial Trillas, 2007;53-70.
5. Rivero-Serrano O, Navarro-Reynoso. Neumología: síndromes físicos y radiológicos pleuropulmonares. México: Editorial Trillas, 2011;91-99.

Glucosa y riñón: ruptura del paradigma

RESUMEN

El incremento actual en la incidencia de la diabetes mellitus la ha colocado como uno de los principales problemas de salud mundial, con el consecuente aumento de enfermedad renal secundaria a alteraciones en la homeostasia de la glucosa en el riñón. Como medidas de tratamiento adicional a las ya conocidas contra la diabetes mellitus, los mecanismos de regulación del metabolismo renal de glucosa han sido objeto de estudio en los últimos años con el fin de desarrollar terapias que actúen contra éstos. El reto ha consistido en determinar la manera de incidir en la fisiopatología de la enfermedad sin llevar al límite los mecanismos de compensación renal. En la actualidad se conocen medicamentos que actúan en los receptores y transportadores de glucosa en el riñón y se espera que en los próximos años se profundice en el estudio de estos tratamientos a la par del desarrollo de mayores conocimientos de la fisiología renal.

Palabras clave: nefropatía diabética, diabetes mellitus, glucosuria.

Alejandra Alarcón-Sotelo¹
Azucena Espinosa-Sevilla²
Enrique Díaz-Greene²
Federico L Rodríguez-Weber³

¹ Residente de Medicina Interna.

² Profesor titular de la residencia de Medicina Interna.

³ Profesor adjunto de la residencia de Medicina Interna.

Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, Hospital Ángeles Pedregal.

Glucose and kidney: rupture of paradigm

ABSTRACT

Diabetes mellitus currently shows an increase in incidence, which has positioned itself as a major global health problem, with the consequent development of secondary renal disease due to alterations in kidney glucose homeostasis. The mechanisms of regulation of renal glucose metabolism have been studied in recent years, in order to develop targeted therapies that act on them as an additional treatment measure to those already known in the management of diabetes mellitus. The challenge has been to determine how to influence the pathophysiology of the disease without overstretched renal compensation mechanisms. Based on this, there are known drugs that act on receptors and glucose transporters in the kidney, and in the coming years it is expected to maximize the focus of these therapies alongside the development of greater understanding of renal physiology.

Key words: diabetic nephropathy, diabetes mellitus, glycosuria.

Recibido: 18 de noviembre 2014

Aceptado: 5 de febrero 2015

Correspondencia: Dr. Federico L Rodríguez Weber
fweber@saludangeles.com

Este artículo debe citarse como

Alarcón-Sotelo A, Espinosa-Sevilla A, Díaz-Greene E, Rodríguez-Weber FL. Glucosa y riñón: ruptura del paradigma. Med Int Méx 2015;31:296-300.

ANTECEDENTES

La diabetes mellitus es un problema de salud mundial que se ha incrementado exponencialmente en los últimos años. En 2012, la Federación Internacional de Diabetes estimó que, aproximadamente, 371 millones de personas padecían esta enfermedad, y esta cifra va en ascenso en todos los países.¹ Para 2011, las Organizaciones Panamericana y Mundial de la Salud estimaron que en el continente americano había aproximadamente 62.8 millones de personas con diabetes, y calcularon que en América Latina podría incrementarse de 25 a 40 millones en 2030.¹

La diabetes mellitus es una enfermedad que causa gran repercusión económica en todos los servicios de salud; sobre todo debido a que la mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tendrá, tarde o temprano, complicaciones de la enfermedad.

En México, las principales complicaciones en la población de 20 años y más, hospitalizada con diabetes tipo 2 durante 2011, fueron de tipo renal (24%), circulatorias periféricas (17%) y múltiples (7%).¹ Por tanto, la idea central del esfuerzo realizado para mantener en metas de control a los pacientes con diabetes mellitus tiene como objetivo facilitarles una vida normal y evitar o retrasar la aparición de las complicaciones crónicas propias de la enfermedad.

En la actualidad, la nefropatía diabética es la causa más común de necesidad de terapia de reemplazo renal en Estados Unidos;² tiene una larga historia natural, en etapas iniciales –aproximadamente durante los primeros cinco años– 25 a 50% de los pacientes tendrá un estado de hiperfiltración, secundario al incremento del flujo plasmático renal y a la presión capilar glomerular relacionada con los cambios en el eje renina-angiotensina, que se manifestará con valores elevados en la tasa de filtrado glomerular (TFG).

Posteriormente, en un periodo de 20 años la enfermedad ocasionará un deterioro progresivo de la TFG, acompañado de microalbuminuria, con posterior progresión a proteinuria leve a moderada, hasta una etapa final en la que habrá proteinuria severa con o sin síndrome nefrótico e insuficiencia renal crónica.³

Estos cambios son secundarios a alteraciones estructurales renales que se caracterizan principalmente, en un inicio, por la acumulación gradual y progresiva de matriz extracelular en el mesangio y la membrana basal glomerular, componentes estructurales esenciales en el filtrado glomerular. Esta acumulación de matriz origina la formación de nódulos mesangiales, con extensión de las lesiones a regiones tubulointersticiales.³ La barrera de filtración glomerular transcurre a través de las hendiduras entre los pedicelos, en los que se halla el diafragma de filtración. En casos de nefropatía progresiva, la disfunción de los podocitos puede causar mal funcionamiento en el mantenimiento de la barrera de filtración por daño subletal, característica de las nefropatías potencialmente reversibles o mortales.³

La proteinuria glomerular suele caracterizarse por la desaparición de los pedicelos de los podocitos y de los mismos.⁴

Estos cambios son desencadenados por el estímulo que provoca la hiperglucemia en la producción de mediadores humorales, citocinas y factores de crecimiento.

Existen múltiples factores que contribuyen a la aparición de la nefropatía diabética, entre ellos hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertensión y proteinuria. Sin embargo, todo esto tiene, además, una base genética específica, de tal manera que incluso 30% de los pacientes con diabetes tipo 1 y 25 a 40% con diabetes tipo 2 sufrirán nefropatía diabética, independientemente del control glucémico.³

El papel de la hiperglucemia en la aparición de la nefropatía diabética consiste en la inducción de la activación anormal de la proteína cinasa C. En pruebas experimentales con riñones de roedores se observó que la activación de esa cinasa incrementa considerablemente la producción de factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), fibronectina y colágena tipo IV. La hiperglucemia, además, es responsable de las concentraciones elevadas de productos avanzados de glicosilación que conducen también a la formación de TGF- β .³

El TGF- β es una citocina que interviene en los cambios patológicos de la nefropatía diabética. Este factor promueve la hipertrofia en las células renales y la producción de matriz extracelular en las células glomerulares, tubulares y en los fibroblastos intersticiales. Las concentraciones elevadas de glucosa estimulan la producción de TGF- β y la síntesis de sus receptores.⁵ Cuando experimentalmente se administra TGF- β exógeno, teniendo concentraciones normales de glucosa, se produce el mismo daño renal que causa la hiperglucemia. El bloqueo de la bioactividad del TGF- β también hace lenta la progresión de la insuficiencia renal en los ratones diabéticos.⁶

Homeostasia de la glucosa

El riñón juega un papel esencial en la homeostasia de la glucosa mediante varios procesos que incluyen gluconeogénesis, filtración, reabsorción y consumo de la glucosa. Estos procesos pueden verse afectados en pacientes con diabetes mellitus.⁷

Las células renales, a diferencia de las células musculares, no requieren insulina para la captación de glucosa, pues tienen transportadores transmembrana (GLUT) que movilizan la glucosa al interior de la célula. La glucosa se difunde como consecuencia de un menor gradiente de concentración y ya en el interior de la célula

se incrementa la captación, fosforilación, glicosilación y metabolismo de la glucosa en la proporción en que se incrementa la glucosa extracelular.

En ausencia de enfermedad, el glomérulo renal filtra aproximadamente 180 g/día de glucosa,^{6,7} misma que es reabsorbida casi en su totalidad, excretándose <1% en la orina.⁸ Esta reabsorción se realiza mediante dos cotransportadores Na-glucosa (SGLT) en los primeros 3 mm del glomérulo. El SGLT2 es el encargado de reabsorber aproximadamente 90% de la glucosa, se localiza en el segmento S1 del túbulo contorneado proximal y se define como un cotransportador de baja afinidad –alta capacidad de reabsorción–, mientras que SGLT1 se encarga de la reabsorción del 10% restante, es un cotransportador de alta afinidad –baja capacidad de reabsorción, que se localiza en el segmento S3 del túbulo contorneado proximal.⁸

La reabsorción de la glucosa depende de manera directamente proporcional de la concentración de glucosa plasmática y del incremento de la tasa de filtración glomerular. La glucosuria aparece cuando la adaptación no es suficiente para compensar las concentraciones plasmáticas, llegando a una capacidad máxima de reabsorción del túbulo proximal.^{8,9}

Cuando la función glomerular se encuentra dentro de parámetros normales, la concentración de glucosa plasmática que resulta en glucosuria es aproximadamente 180 mg/dL (11 mM), de manera que si la tasa de filtración glomerular se encuentra alterada, como ocurre en la enfermedad renal crónica encontrando la función disminuida, no habrá glucosuria hasta concentraciones plasmáticas mucho más elevadas.^{8,9} La evidencia experimental con roedores y datos emergentes en humanos indica que el umbral de reabsorción renal para la glucosa se incrementa en la diabetes, incluso, en 20%.⁹

Los adultos sanos tienen una capacidad máxima de reabsorción de 352-375 mg/min, no así los pacientes diabéticos en los que la capacidad máxima de reabsorción se incrementa hasta 419 mg/min, todo esto gracias a los mecanismos de adaptación del glomérulo, que incrementan la expresión de cotransportadores en el túbulo proximal, respuesta denominada como mal adaptativa, lo que conlleva a que en lugar de que el riñón excrete el exceso de glucosa filtrada, los receptores SGLT2 trabajen en forma contraproducente manteniendo las concentraciones de glucosa plasmática elevadas.⁹⁻¹¹

Dada la importancia del riñón como regulador en la homeostasia de la glucosa plasmática, muchos de los tratamientos actuales de la diabetes mellitus se dirigen hacia la manipulación de esa regulación. Tal es el caso de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa.

Al inhibir los transportadores SGLT2, se disminuye el umbral para la glucosuria, lo que lleva a la corrección de la hiperglucemia. Los datos en ensayos experimentales con animales junto con un modelo genético humano de glucosuria familiar renal apoyan la eficacia y han demostrado su seguridad, lo que sugiere seguridad a largo plazo.⁹

La glucosuria familiar renal (GFR) es una enfermedad autosómica recesiva, que se distingue por la mutación del gen que codifica para SGLT2 que, a grandes rasgos, provoca que los individuos con esta enfermedad excreten 100 g de glucosa al día, permaneciendo asintomáticos. Estos individuos tienen vejiga y riñones normales y no tienen mayor incidencia de diabetes o infecciones de las vías urinarias que la población en general.¹² El curso benigno de la glucosuria familiar renal ha permitido tener en consideración el tratamiento con inhibidores de SGLT2 como una opción de tratamiento de la diabetes mellitus.

Antes de que se identificaran los receptores SGLT, se estableció la relación entre la administración de floridzina, un tipo de flavonoides, y la glucosuria. En 1930, se comprobó, mediante diversos estudios en humanos, que se puede inducir una excreción renal de glucosa hasta en 100%, si se administran dosis altas de floridzina.¹³ Recientemente, en roedores diabéticos se comprobó que la floridzina disminuye las concentraciones plasmáticas de glucosa y normaliza la sensibilidad a la insulina.¹⁴ Con base en los datos obtenidos se comenzaron a crear programas para desarrollar inhibidores de SGLT, como tratamiento contra la diabetes mellitus. En la última década se han desarrollado varios inhibidores de SGLT que se encuentran en diferentes procesos de investigación y aprobación, únicamente fagliflozina y canagliflozina están aprobadas para uso clínico por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos.¹⁵

En adultos sanos dapgliflozina logró inducir una excreción urinaria de glucosa dosis-dependiente de, incluso, 50% de la carga filtrada.¹⁶ Cuando se administró este medicamento a pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, otorgó importantes beneficios que incluyeron una significativa reducción de glucemia en ayuno y posprandial en 20% y HbA1C respecto de las cifras basales en 7% en pacientes que habían tenido un mal control.¹⁷ Además, causó pérdida de peso, aproximadamente en 2% del peso corporal total y, sobre todo, no condicionó cuadros de hipoglucemia, que es uno de los principales efectos adversos de los tratamientos actuales contra la diabetes mellitus.¹⁷

Algunos otros inhibidores de los receptores de transportadores de SGLT2 que se encuentran en protocolo de estudio incluyen ipragliflozina, empagliflozina, luseogliflozina, tofogliflozina, ertugliflozina y remogliflozina.¹⁸

Los inhibidores de los receptores de transportadores de SGLT2 son un recurso nuevo en el armamento terapéutico para la lucha contra la diabetes mellitus tipo 2, porque, por un lado, trabajan independientes de insulina, y disminuyen la glucosa circulante y, por tanto, disminuye la glucosa intracelular renal frenando los diferentes procesos metabólicos e inflamatorios que precipitan, a la larga, la insuficiencia renal, lo que podría hacer de estos medicamentos protectores contra la insuficiencia renal de la diabetes.

La mayor parte de los ensayos clínicos disponibles en humanos no han reportado efectos adversos mayores. Los efectos adversos más reportados incluyen: infección bacteriana de vías urinarias bajas e infecciones fúngicas del aparato genital que se alivian con el tratamiento común.

Las mayores preocupaciones acerca de la inhibición de SGLT2 son el riesgo de infecciones de vías urinarias, la eliminación del volumen intravascular secundario a la diuresis osmótica, el desequilibrio hidroelectrolítico, la nefrotoxicidad debido a la acumulación de productos finales de la glucosilación avanzada, la nicturia y la interacción farmacológica. Se requieren estudios a largo plazo que respondan a estas consideraciones, aunque con la evidencia obtenida hasta este momento, existen datos suficientes para considerar a los inhibidores de SGLT2 fármacos seguros y promisorios.^{19,20}

REFERENCIAS

1. Estadísticas a propósito del Día Mundial de la Diabetes. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI), Aguascalientes, Ags. A 14 de noviembre del 2013. [18 páginas]. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/inegi/default.aspx?c=274>
2. Dronovalli S, Duka I, Bakris G. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:444-452.
3. Schena F, Gesualdo L. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:S30-S33.
4. Ortiz A, Marrón B, y Ramos A. El destino de los podocitos en las nefropatías proteinúricas. *Nefrología* 2002;XXII.
5. Hoffman BB, Sharma K, Zhu Y, Ziyadeh FN. Transcriptional activation of transforming growth factor-beta 1 in mesangial cell culture by high glucose concentration. *Kidney Int* 1998;54:1107-1116.
6. Sharma K, Jin Y, Guo J, Ziyadeh, FN. Neutralization of TGF-beta by anti TGF-beta antibody attenuates kidney hypertrophy and the enhanced extracellular matrix gene expression in STZ-induced diabetic mice. *Diabetes* 1996;45:522-530.
7. Guyton AC, Hall JE. Urine formation and the kidneys. In: *Textbook of Medical Physiology*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996;332-335.
8. DeFronzo R, Davidson J, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:5-14.
9. Mather A, Pollock C. Glucose handling by the kidney. *Kidney Int* 2011;79:S1-S6.
10. Wright EM. Renal Na-glucose transporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F10-F18.
11. Bakris G, Fonseca V, Sharma K, et al. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int* 2009;75:1272-1277.
12. Abdul-Ghani M, DeFronzo R. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2008;14:782-790.
13. Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT 2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:133-141.
14. Shannon J, Smith H. The excretion on inulin, xylose, and urea by normal and phlorinized man. *J Clin Invest* 1935;14:393-401.
15. Blondel O, Bailbe D, Portha B. Insulin resistance in rats with non-insulin-dependent diabetes induced by neonatal 5 days streptozotocin: evidence for reversal following phlorizin treatment. *Metabolism* 1990;39:787-793.
16. Liu J, Lee T. SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes. *Annu Rep Med Chem* 2011;46:103-115.
17. Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D, et al. Dapaglifozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:520-526.
18. Vasilakou D, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:262-274.
19. Ferranini E, Jiménez S, Salsali A, et al. Dapaglifozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Diabetes Care* 2010;33:2217-2224.
20. Galindo CM, Carrillo OL, Cortázar BF, Aisa AA, Rodríguez WF, Díaz GE. Inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus. *Med Int Méx* 2013;29:399-403.



Papel actual de empagliflozina en el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 2: de la investigación preclínica a los estudios fase III

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad con fisiopatología compleja. A pesar de las opciones terapéuticas disponibles, frecuentemente no se logra el control adecuado de las cifras de glucosa. Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT₂) constituyen el primer grupo farmacológico de hipoglucemiantes con acción renal. A diferencia de los hipoglucemiantes orales tradicionalmente administrados, los iSGLT₂ ofrecen un mecanismo de acción independiente de la célula β. Su mecanismo de acción es mediante la inhibición de la reabsorción renal de glucosa y la excreción urinaria de la misma. En este artículo se comunican los resultados de los estudios que evalúan la eficacia y seguridad de empagliflozina en el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. Los estudios fases II y III han demostrado la eficacia de este fármaco en el tratamiento de diabetes con mejoría del control glucémico, acompañada de reducción del peso corporal y de mejoría en las cifras de presión arterial, sin aumentar el riesgo de hipoglucemia. Hasta ahora, los resultados confirman que el tratamiento con empagliflozina es seguro; sin embargo, se asocia con leve incremento de la frecuencia de infecciones genitales no graves. Empagliflozina representa una opción adicional para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, empagliflozina, hemoglobina glucosilada (HbA1c), inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT₂).

Current role of empagliflozin in the glycemic control of patients with type 2 diabetes: from preclinical investigation to phase III studies

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is a disease with a complex pathophysiology, in which glucose often remains elevated despite the use of currently available glucose lowering drugs. The inhibitors of the type 2 sodium glucose cotransporter (iSGLT₂) constitute the first pharmacologic group of antihyperglycemic agents that target the kidneys; the objective be-

Roopa Mehta¹
Paloma Almeda-Valdés¹
Sonia Citlali Juárez-Comboni²
Jorge Yamamoto-Cuevas³

¹ Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas. Investigadora del Sistema Nacional de Investigadores nivel I. Endocrinóloga adscrita al Departamento de Endocrinología y Metabolismo.

² Médico internista y endocrinóloga egresada. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

³ Médico endocrinólogo egresado del Hospital General de México.

Recibido: 26 de noviembre 2014

Aceptado: 10 de marzo 2015

Correspondencia: Dra. Roopa Mehta
Camino a Santa Teresa 1055, consultorio 650
10700 México, DF
roopamehta@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Mehta R, Almeda-Valdés P, Juárez-Comboni SC, Yamamoto-Cuevas J. Papel actual de empagliflozina en el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 2: de la investigación preclínica a los estudios fase III. Med Int Méx 2015;31:301-309.

ing the elimination of excess glucose in urine. In comparison with the traditional oral anti-diabetic drugs, the $iSGLT_2$ offer a mechanism of action independent of the β cells and insulin, inhibiting renal glucose reabsorption and promoting its urinary excretion. In this article the role of empagliflozin in the treatment of adults with type 2 diabetes mellitus is reviewed. In the preclinical analyses, empagliflozin has demonstrated a potent and selective inhibition of the $SGLT_2$. The phase II and III studies confirm adequate efficacy in regulating glucose homeostasis without an increased risk of hypoglycemia, accompanied with significant weight reduction and a blood pressure lowering effect. No significant drug interactions have been noted with this medication. In conjunction, the afore mentioned characteristics make empagliflozin an attractive anti-diabetic drugs for the treatment of adults with type 2 diabetes mellitus that do not respond adequately to conventional agents.

Key words: type 2 diabetes mellitus, empagliflozin, glycated hemoglobin (HbA1c), type 2 sodium glucose cotransporter inhibitors ($iSGLT_2$).

ANTECEDENTES

Fisiopatología de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2

En la diabetes mellitus 2 las alteraciones fisiopatológicas fundamentales son la resistencia a la insulina y la disfunción de la célula β pancreática.¹⁻³

Durante las etapas iniciales de la historia natural de la diabetes mellitus 2, la resistencia a la insulina se distingue por hiperestimulación de la célula β produciendo hiperinsulinemia como mecanismo fisiológico compensador para mantener las cifras de glucosa en concentración normal. Sin embargo, con el tiempo ocurre agotamiento de la célula β y disminución de la secreción de insulina, de manera que se pierde la capacidad para mantener la euglucemia. La disfunción progresiva de las célula β conduce a la hiperglucemia.⁴ A medida que avanza la diabetes mellitus 2 las manifestaciones clínicas son más prominentes debido al desequilibrio

cada vez mayor en la homeostasia de la insulina y la glucosa.⁴

Cotransportadores de sodio-glucosa y mecanismo de acción de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 ($iSGLT_2$)

El papel de los riñones es importante para preservar la homeostasia de la glucosa. Participan en la filtración de glucosa, su reabsorción desde el filtrado glomerular hacia la circulación y su producción (gluconeogénesis).⁵

En un día, el riñón filtra más de 50 veces el volumen sanguíneo del organismo; durante este proceso, los glomérulos filtran 160 a 180 g de glucosa. En personas sin diabetes, la glucosa filtrada es reabsorbida casi por completo en los túbulos proximales del riñón produciendo una orina sin glucosa.⁵

La reabsorción de la glucosa filtrada se realiza mediante los cotransportadores de sodio-glucosa ($SGLT$, del inglés *sodium-glucose co-transporter*).

ters), un grupo de proteínas transmembranales dependientes de sodio. De este grupo destacan dos tipos (Figura 1):⁵

- El SGLT₂, que es un transportador de alta capacidad y baja afinidad que se expresa en la porción proximal del segmento contorneado del túbulo proximal; es responsable de aproximadamente 90% de la reabsorción renal activa de glucosa.
- El SGLT₁, que es un transportador de alta afinidad y baja capacidad que se expresa en la porción distal del túbulo proximal; es responsable del 10% restante de la reabsorción renal de glucosa. Este transportador se encuentra también en el aparato gastrointestinal, en donde facilita la absorción de glucosa y galactosa.

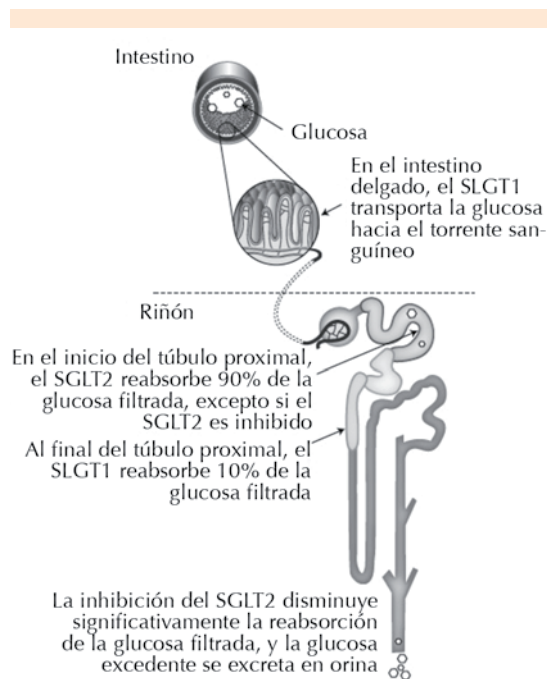


Figura 1. Papel de los cotransportadores de sodio-glucosa tipos 1 y 2 en la reabsorción de glucosa.⁵

La glucosa reabsorbida en los túbulos proximales a través de los SGLT 1 y 2 entra a la circulación mediante transferencia pasiva a través de los transportadores de glucosa (GLUT) localizados en la membrana basolateral.

En individuos con diabetes mellitus 2 la hiperglucemia (alrededor de 200 mg/dL) excede la capacidad de los transportadores SGLT₂ y no toda la glucosa es reabsorbida, ocasionando la aparición de glucosuria. La hiperglucemia persistente provoca la regulación a la alta de los genes de los transportadores de glucosa y aumento de su expresión. Como consecuencia, se incrementa la reabsorción de glucosa con la finalidad de evitar la glucosuria; sin embargo, cuando se sobrepasa este nuevo umbral aparece glucosa en la orina.⁵

La glucosuria familiar renal se distingue por ausencia de los transportadores SGLT₂. En estos individuos hay glucosuria persistente; sin embargo, las concentraciones de glucosa en sangre se mantienen normales.⁵

La inhibición de los transportadores SGLT₂ produce una reabsorción máxima de glucosa de alrededor de 50% de la glucosa filtrada, es decir, 90 g de glucosa al día en lugar de 180 g. Esto sugiere que la capacidad de reabsorción de glucosa de los transportadores SGLT₁ puede estar incrementada de manera compensatoria.

La inhibición de los transportadores SGLT₂ se asocia con disminución de la glucosa, sin hipoglucemia y con pérdida de peso asociada con la pérdida de calorías debida a la excreción de glucosa en la orina.

Empagliflozina

Farmacocinética y farmacodinamia en voluntarios sanos y en pacientes con diabetes mellitus 2

Empagliflozina es un inhibidor potente y selectivo del SGLT₂ (iSGLT₂), Cuadro 1,⁶ con

Cuadro 1. Selectividad de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT)⁷⁻⁹

Agente	Selectividad para el SGLT ₁ *	Selectividad para el SGLT ₂ *
Empagliflozina	8,300	3.1
Canagliflozina	710	2.7
Dapagliflozina	1,400	1.2

*Concentración inhibitoria máxima media nM (IC50).⁶

selectividad 2,500 veces mayor (8,300/3.1) para éste que para el SGLT₁. Inhibe la reabsorción renal de glucosa e incrementa la cantidad de glucosa excretada en la orina.⁷⁻⁹

En voluntarios sanos, la absorción de empagliflozina es rápida y se alcanzan concentraciones máximas ($C_{máx}$) en 1.5 a 2.1 h posteriores a su administración oral. Las concentraciones plasmáticas de empagliflozina declinan con un patrón bifásico (una fase lenta de distribución y una fase más rápida de eliminación) y tiene una vida media de hasta 13.1 h. Su depuración durante 72 horas es de 32.1 a 51.3 mL/min y la fracción acumulativa eliminada por la orina es de 11 a 19%. Con la dosis de 10 mg empagliflozina inhibe la reabsorción de 40% de la glucosa filtrada y con dosis más altas se puede inhibir, incluso, 60% (excreción máxima de 90 g de glucosa al día). En el transcurso de las 72 h posteriores a la administración de empagliflozina, la cantidad de glucosa excretada en la orina total llega a una meseta con dosis de 100 mg.⁷

En pacientes con diabetes mellitus 2, después de múltiples dosis de empagliflozina (2.5 a 100 mg al día durante 8 días o 10 a 100 mg al día durante 28 días) la $C_{máx}$ de empagliflozina se alcanza en el transcurso de 1.33 a 3 h posteriores a su administración. La vida media es de 10.3 a 18.8 h.¹⁰ La exposición al fármaco aumenta de manera dosis-dependiente hasta alcanzar un estado de equilibrio al quinto o sexto día de tratamiento.^{6,10} Después de la administración de una dosis única de empagliflozina, la cantidad

de glucosa excretada en la orina es de 43.6 a 89.8 g y es similar con las diferentes dosis.^{6,10} Después del tratamiento durante cuatro semanas, la cantidad de glucosa excretada en la orina fue de 64.37 a 78.37 g.⁶

Los estudios muestran que las características de farmacocinética de empagliflozina no están alteradas significativamente en presencia de alteración de la función renal, por lo que no hay necesidad de ajustar la dosis. En sujetos con alteración de la función renal la vida media fue de 2.0 a 2.5 h y la concentración plasmática de empagliflozina fue similar a la de personas sin insuficiencia renal. Sin embargo, en presencia de alteración de la función renal leve (depuración de creatinina 60 a 89 mL/min/1.73 m²), moderada (30 a 59 mL/min/1.73 m²), severa (<30 mL/min/1.73 m²) o insuficiencia renal terminal, la cantidad de glucosa excretada en la orina disminuye de manera progresiva (61.6, 55.7, 18.2 y 0.8 g, respectivamente).

En presencia de alteración de la función hepática (leve, moderada y grave), la exposición a empagliflozina no fue más de dos veces mayor, lo que indica que en estos casos no hay necesidad de ajustar la dosis. Además, no se demostraron diferencias en la cantidad de glucosa excretada en la orina.

Por último, no se han identificado interacciones medicamentosas de importancia con empagliflozina.⁶

Efectos hipoglucemiantes en voluntarios sanos y en pacientes con diabetes mellitus 2

Las tasas de excreción urinaria de glucosa son mayores con empagliflozina que con placebo y aumentan de manera dosis-dependiente. La elevación de la tasa de excreción urinaria de glucosa inducida por empagliflozina se asocia con disminución de la glucosa plasmática de



ayuno y de la concentración promedio diaria de glucosa.⁶

En voluntarios sanos, empagliflozina aumenta la cantidad de glucosa excretada en la orina de manera dosis-dependiente y esto se relaciona con la excreción urinaria de alrededor de 90 g de glucosa al día. En estos individuos, todas las dosis de empagliflozina evaluadas en los estudios inhibieron la reabsorción de glucosa filtrada: 40% con las dosis ≥ 10 mg y 40 a 60% con dosis mayores. En el transcurso de 72 h, la cantidad de glucosa excretada en la orina aumenta proporcionalmente a la dosis administrada y alcanza una meseta con la dosis de 100 mg de empagliflozina.⁵

En pacientes con diabetes mellitus 2 las dosis de empagliflozina de 2.5 a 100 mg incrementan la cantidad de glucosa excretada en la orina, disminuyen la concentración de glucosa plasmática y son bien toleradas.¹⁰ En pacientes con diabetes mellitus 2 los estudios controlados con placebo demostraron que la administración de empagliflozina durante 27 días a dosis de 1, 5, 10 y 25 mg se relacionan con cantidad de glucosa excretada en la orina de 40.8, 77.1, 80.9 y 93.0 g, respectivamente (vs -2.1 g con placebo; $p < 0.0001$). El tratamiento con empagliflozina reduce la glucemia diaria promedio de manera dosis-dependiente entre -35.28 y -45.72 mg/dL ($p < 0.01$ vs placebo), al mismo tiempo que disminuye la glucosa plasmática de ayuno entre -28.08 y -42.66 mg/dL ($p < 0.01$ vs placebo).¹¹

Capacidad de preservación de la función de la célula β

En experimentos preclínicos realizados en ratas Zucker diabéticas y obesas se compararon los efectos de empagliflozina (10 mg/kg), glibenclamida (3 mg/kg) y liraglutida (0.2 mg/kg)

durante cuatro a ocho semanas de tratamiento en relación con la durabilidad de su efecto hipoglucemiante y la preservación de la función de la célula β .¹² Empagliflozina y liraglutida indujeron mejoría en los valores de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y glucosa posprandial, con disminución menor de las concentraciones de insulina en comparación con glibenclamida. A diferencia de liraglutida, empagliflozina preservó la secreción de insulina durante las ocho semanas del estudio. Además, las ratas tratadas con empagliflozina tuvieron una masa de células β mayor al final del estudio.¹²

Efectos fisiológicos de la glucosuria aguda y crónica

En pacientes con diabetes mellitus 2 después de una dosis única de 25 mg o con la administración crónica de empagliflozina, ocurre glucosuria, mejoría en la función de la célula β y aumento de la sensibilidad a la insulina. Como consecuencia, existe reducción en la glucosa de ayuno y posprandial sin producir hipoglucemia. Estos resultados significan que en pacientes con diabetes mellitus 2, al disminuir las concentraciones de glucosa con empagliflozina, un fármaco que no afecta directamente la función de la célula β o la utilización periférica de la glucosa, se reduce la glucotoxicidad. El bloqueo de la reabsorción renal de glucosa después de una dosis de 25 mg de empagliflozina produce glucosuria de 8 g en 3 h. Al mismo tiempo que se reduce la glucemia, se produce un incremento probablemente compensatorio de la producción endógena de glucosa (de 7 g en 3 h) y reducción en la utilización periférica de glucosa. Estos cambios ocurren por la reducción de las concentraciones de glucosa, insulina e incremento del glucagón. A largo plazo la disminución en la oxidación de glucosa y la eliminación no oxidativa de ésta aumentan la oxidación de lípidos para mantener el equilibrio energético.¹³

Estudios de eficacia y seguridad de empagliflozina para el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus 2

En los estudios de fase II realizados en pacientes con diabetes mellitus 2, empagliflozina mejoró significativamente la HbA1c y otros parámetros relacionados con el control glucémico en monoterapia y en combinación con metformina. Además, se ha demostrado un efecto favorable con disminución del peso corporal y las cifras de presión arterial sistólica. En combinación con insulina basal, empagliflozina redujo la HbA1c y la dosis de insulina. Empagliflozina ha sido bien tolerada con una frecuencia de episodios de hipoglucemia semejante a la del placebo. Sin embargo, se ha observado mayor frecuencia de infecciones genitales asociada con el tratamiento.⁵

En los estudios de fase III se ha confirmado el efecto benéfico significativo de empagliflozina en la disminución de HbA1c, el peso corporal y las cifras de presión arterial sistémica, sin incremento en la incidencia de episodios de hipoglucemia.⁵

Estudios de fase II⁵

Se evaluó el tratamiento con empagliflozina a dosis de 5, 10 y 25 mg al día en pacientes con diabetes mellitus 2 durante 12 semanas. La HbA1c basal fue de 7.8 a 8%. Se logró reducción promedio en HbA1c de -0.4 a -0.6% en comparación con placebo. La reducción de peso promedio con las tres dosis de empagliflozina fue de 1.8 a 2.3 kg, sin casos de hipoglucemia.

En otro estudio se evaluó empagliflozina a dosis de 1, 5, 10, 25 y 50 mg al día durante 12 semanas en pacientes con diabetes mellitus inadecuadamente controlados con metformina. La combinación de metformina con todas las dosis de empagliflozina (excepto la de 1 mg) produjo

disminución dosis-dependiente de la HbA1c (-0.1, -0.2, -0.6, -0.6 y -0.5%, respectivamente) así como del peso corporal (-1.6, -2.3, -2.7, -2.6 y -2.9 kg, respectivamente). Se observó incremento en las infecciones genitales al compararse con el placebo.

El análisis combinado de estos estudios demostró una disminución de 4 a 5 mmHg en la presión arterial sistólica. Este cambio fue mayor en pacientes con presión arterial sistólica basal mayor a 140 mmHg. El cambio en la presión diastólica no fue significativo.

Los estudios discutidos previamente tuvieron una fase de extensión de 78 semanas. Durante este periodo se mantuvo la disminución en la HbA1c, glucosa en ayuno y peso. La tasa de eventos de hipoglucemia fue de 0.9 a 2.4%, la de infecciones de vías urinarias fue de 4 a 13% y la de infecciones genitales de 3 a 5.5% en tratamiento con empagliflozina.

Por último, se comparó el efecto de empagliflozina (10 o 25 mg al día) contra placebo en sujetos con tratamiento basado en insulina de larga acción. Después de 18 semanas, en ambos grupos de tratamiento con empagliflozina hubo una mejoría significativa de la HbA1c (-0.6 y -0.7%, respectivamente). A las 78 semanas se observó una reducción significativa en la dosis de insulina y del peso corporal (-2.2, -2, respectivamente vs +0.7 kg con placebo).

Estudios de fase III⁵

Monoterapia con empagliflozina vs sitagliptina en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus 2 sin tratamiento farmacológico previo con HbA1c basal entre 7 y 10%

- Las dosis de empagliflozina de 10 o 25 mg produjeron una reducción similar en la HbA1c comparadas con sitagliptina



(100 mg al día): -0.74, -0.85, -0.73%, respectivamente.

- En análisis de pacientes con HbA1c basal >8.5%, ambas dosis de empagliflozina se asociaron con una reducción mayor de la HbA1c en comparación con sitagliptina: -1.44, -1.43 y -1.04, respectivamente.
- Además, se observó una reducción mayor del peso, circunferencia de la cintura y presión arterial con empagliflozina en comparación con sitagliptina o placebo.
- La tasa de infecciones de vías urinarias fue semejante entre los grupos; sin embargo, las infecciones genitales fueron más frecuentes con empagliflozina.

Empagliflozina como agente agregado a un tratamiento farmacológico combinado:

- *Agregada a metformina:* el tratamiento con empagliflozina a dosis de 10 mg al día redujo la HbA1c $-0.70 \pm 0.05\%$, mientras que con empagliflozina 25 mg al día la reducción fue de $-0.77 \pm 0.05\%$.
- *Agregada a pioglitazona más metformina:* empagliflozina a dosis de 10 mg redujo la HbA1c $-0.59 \pm 0.07\%$ mientras que con empagliflozina 25 mg la disminución fue de $-0.72 \pm 0.07\%$.
- *Agregada a metformina más sulfonilurea:* empagliflozina a dosis de 10 mg redujo la HbA1c $-0.82 \pm 0.05\%$ mientras que con empagliflozina 25 mg la reducción fue $-0.77 \pm 0.05\%$. Hubo mayor incidencia de hipoglucemia en el tratamiento combinado con empagliflozina.

Poblaciones especiales

- *Adultos con diabetes mellitus 2 e insuficiencia renal grado 2 (depuración de creatinina ≥ 60 a < 90 mL/min):* el tratamiento con empagliflozina 10 mg al día

redujo la HbA1c -0.46% (IC₉₅: -0.60 a -0.32) a las 24 semanas mientras que con empagliflozina 25 mg al día, la reducción en la HbA1c fue de -0.63% (IC₉₅: -0.77 a -0.49). Se observó una disminución de la depuración de creatinina que fue transitoria regresando a valores basales a las tres semanas después de terminar el tratamiento.

- *Adultos con diabetes mellitus 2 e insuficiencia renal grado 3 (depuración de creatinina ≥ 30 a < 60 mL/min):* el tratamiento con empagliflozina 25 mg al día redujo la HbA1c -0.37% (IC₉₅: -0.47 a -0.27).
- *Adultos con diabetes mellitus 2 e hipertensión arterial (presión arterial sistólica promedio 130 a 159 mmHg y diastólica 80 a 99 mmHg):* el tratamiento con empagliflozina 10 mg al día redujo la HbA1c -0.59 ± 0.04 mientras que con empagliflozina 25 mg al día la disminución fue -0.62 ± 0.04 .

Seguridad cardiovascular^{5,14,15}

Actualmente está en curso el estudio EMPAREG OUTCOME con la participación de 7,000 pacientes durante cinco años para investigar la seguridad cardiovascular de empagliflozina evaluando los desenlaces de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio fatal y no fatal y evento vascular cerebral en pacientes diabéticos con riesgo cardiovascular alto.

Se han publicado estudios realizados en pacientes con diabetes tipo 1 en los que empagliflozina se asoció con disminución de la rigidez arterial; se cree que esto se debe a los efectos pleiotrópicos de la inhibición del transportador SGLT₂, incluida la reducción de la glucemia, de las cifras de presión arterial sistólica y del peso corporal.

En estudios efectuados con voluntarios sanos, el tratamiento con dosis de empagliflozina de

25 y 200 mg no se relacionó con prolongación del intervalo QT.

Control de los factores de riesgo cardiovascular en estudios de fase III^{5,16,17}

En las Guías de Consenso de 2013 de las Sociedades Europeas de Hipertensión (ESH) y de Cardiología (ESC), se especifica que el cálculo del riesgo cardiovascular total se realiza en función de las cifras de presión arterial –desde los valores óptimos equivalentes a <120/<80 mmHg hasta la hipertensión arterial de grado 3 (≥ 180 , ≥ 110 mmHg o ambas de presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente)– y la concurrencia de factores de riesgo, como dislipidemia y obesidad.

El estudio EMPA-REG OUTCOME está diseñado para investigar la seguridad cardiovascular de empagliflozina en pacientes con alto riesgo cardiovascular; sin embargo, en estudios previos de fase III el tratamiento con empagliflozina demostró eficacia para disminuir las cifras de presión arterial y el peso corporal; es decir, las variables estipuladas por las Sociedades Europeas de Hipertensión (ESH) y de Cardiología (ESC) para la reducción del riesgo cardiovascular total.

También se comentó en párrafos precedentes la eficacia del tratamiento con empagliflozina para reducir el peso corporal entre -1.6 y -2.9 kg; es decir, este tratamiento contribuye con la disminución del riesgo cardiovascular total al influir positivamente en uno de los factores de riesgo cardiovascular más importantes.

Las dosis de 10 mg de empagliflozina disminuyen en -9.7 mg/dL las concentraciones de triglicéridos y en -4.2 mg/dL las de colesterol.

El efecto de empagliflozina en la disminución de las cifras de presión arterial –la variable principal para el cálculo del riesgo cardiovascular total– es ampliamente favorable.

El tratamiento de 24 semanas con empagliflozina (10 mg) permite que 33% de los pacientes logre el control adecuado de sus cifras de presión arterial; en tratamientos de igual duración, con la dosis de 25 mg de empagliflozina, las reducciones en este parámetro favorecen a 32% de los pacientes.

Estas reducciones en los valores de la presión arterial no se acompañan de cambios en la frecuencia de pulso.

CONCLUSIONES

El desarrollo de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT₂) es un avance relevante en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus 2. Su mecanismo de acción es independiente de la célula β y de la insulina, porque se enfoca en los riñones al eliminar el exceso de glucosa del organismo.

Empagliflozina tiene una potente capacidad inhibidora del SGLT₂ e incrementa el volumen de glucosa excretada en la orina.

Como resultado de estos efectos, empagliflozina mejora las cifras de HbA1c y otros parámetros relacionados con el control glucémico. Además, se asocia con disminución del peso corporal y de las cifras de presión arterial sistólica.

El índice de episodios de hipoglucemia relacionados con la administración de empagliflozina es semejante al del placebo. Sólo se ha observado incremento en la frecuencia de infecciones genitales asociadas con el tratamiento con empagliflozina.

En un estudio preclínico, el tratamiento con empagliflozina se asoció con mayor preservación de la masa y de la función de las células β en comparación con liraglutida y glicemiprida.



En pacientes con alteración de la función renal o hepática no es necesario ajustar la dosis de empagliflozina; sin embargo, con alteración de la función renal avanzada disminuye la efectividad de este fármaco.

El tratamiento con empagliflozina es eficaz para el control de las variables aceptadas por consenso para la disminución del riesgo cardiovascular; es decir, la reducción de las cifras de presión arterial y del peso corporal, efectos acompañados por elevación del colesterol HDL y disminución en las concentraciones de triglicéridos.

Hay estudios en curso para evaluar la seguridad cardiovascular de empagliflozina, por lo que este fármaco es el primer iSGLT₂ que mostrará datos acerca del riesgo cardiovascular total.

REFERENCIAS

- Triplitt C, Cersosimo E, DeFronzo RA. Pioglitazone and alogliptin combination therapy in type 2 diabetes: a pathophysiologically sound treatment. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:671-690.
- Plaisance V, Waeber G, Regazzi R, Abderrahmani A. Role of microRNAs in islet beta-cell compensation and failure during diabetes. *J Diab Res* 2014; article ID: 618652; 12 pages.
- Matveyenko AV, Butler PC. Relationship between β -cell mass and diabetes onset. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:23-31.
- Ampudia-Blasco FJ. Fallo celular beta y progresión de la diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Nutr* 2003;50:274-279.
- Neumiller JJ. Empagliflozin: a new sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs Context* 2014;3:212262; doi: 10.7573/dic.212262.
- Scheen AJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:213-225.
- Sarashina A, Koiwai K, Seman LJ, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in healthy Japanese subjects. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013;28:213-219.
- Hummel CS, Lu C, Liu J, et al. Structural selectivity of human SGLT inhibitors. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012;302:C373-C382.
- Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. FDA Briefing Document NDA 204042, Invokana® (canagliflozin), tablets. FDA, January 10, 2013.
- Heise T, Seman L, Macha S, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of multiple rising doses of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 2013;4:331-345.
- Kanada S, Koiwai K, Taniguchi A, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of 4 weeks' treatment with empagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Invest* 2013;4:613-617.
- Hansen HH, Jelsing J, Hansen F, et al. The SGLT-2 inhibitor empagliflozin preserves beta cell mass and restores glucose homeostasis in the male diabetic ZDF rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; pii: jpet.114.213454.
- Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014;124:499-508.
- Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:28; doi: 10.1186/1475-2840-13-28.
- Ring A, Brand T, Macha S, et al. The sodium glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin does not prolong QT interval in a thorough QT (TQT) study. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:70 (epub ahead of print).
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al; The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2013;31:1281-1357.
- Hach T, Gerich J, Salsali A, et al. Empagliflozin improves glycaemic parameters and several cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes (T2DM): pooled data from four pivotal phase III trials. European Association for the Study of Diabetes (EASD) 49th Annual Meeting 2013 (September 23-27, Barcelona, Spain), poster 943.

Neumocistosis y neumotórax

RESUMEN

La neumocistosis es una infección oportunista causada en el humano por *Pneumocystis jirovecii*, un microorganismo micótico atípico considerado uno de los principales patógenos oportunistas en pacientes con VIH. Entre 2 y 5% de los pacientes con VIH llegan a padecer neumotórax e incluso 25% de todos los casos de neumotórax espontáneo diagnosticados en las grandes urbes se relacionan con el VIH. *Pneumocystis jirovecii* es el principal factor etiológico de esta asociación. La prevalencia de neumonía causada por este agente en pacientes con VIH es alta y heterogénea, sobre todo en países con economías emergentes, con límites de 5.9 a 55% en América Latina. Comunicamos el caso de un paciente con infección por VIH, quien comenzó con neumonía y sufrió neumotórax recurrente durante su hospitalización. Se discute el abordaje terapéutico y se revisa el tema.

Palabras clave: neumocistosis, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, VIH-SIDA, neumotórax.

Jorge Adán Alegría-Baños¹
Nancy Elizabeth Márquez-Benavides²
Claudia Vázquez-Zamora³
Ariel Estrada-Aguilera⁴
Eurídice Robles-Pérez⁵
José Manuel Conde-Mercado⁶

¹ Médico residente de Medicina Interna.

² Médica residente de Oncología.

³ Médica infectóloga. Jefa del Servicio de Infectología.

⁴ Médico infectólogo adscrito al Servicio de Infectología.

⁵ Médica cirujana de tórax adscrita al Servicio de Cirugía Cardioráquica.

⁶ Médico internista intensivista. Profesor titular del curso de Medicina Interna. Director Médico. Hospital Juárez de México, México, DF.

Pneumocystosis and pneumothorax

ABSTRACT

Pneumocystosis is an opportunistic infection in humans caused by *Pneumocystis jirovecii*, atypical fungal microorganism, considered one of the major opportunistic pathogens in patients with HIV. Between 2-5% of HIV patients develop pneumothorax, and up to 25% of all cases of spontaneous pneumothorax diagnosed in large cities are related to HIV. *Pneumocystis jirovecii* is the main etiological factor for this association. The prevalence of pneumonia due to this agent in patients with HIV is high and heterogeneous, especially in emerging economies, with a range from 5.9 to 55% in Latin America. We report the case of a patient diagnosed with HIV infection, who suffered from pneumonia and had recurrent pneumothorax during hospitalization. We discuss the therapeutic approach and review the subject.

Key words: pneumocystosis, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, HIV/AIDS, pneumothorax.

Recibido: 16 de octubre 2014

Aceptado: 15 de enero 2015

Correspondencia: Dr. José Manuel Conde Mercado
direccionmedica_hjm@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Alegría-Baños JA, Márquez-Benavides NE, Vázquez-Zamora C, Estrada-Aguilera A y col. Neumocistosis y neumotórax. Med Int Méx 2015;31:310-323.

ANTECEDENTES

La neumocistosis es una infección oportunista causada en el humano por *Pneumocystis jirovecii*, un microorganismo micótico atípico, denominado anteriormente *Pneumocystis carinii f. sp. hominis*.¹ Este agente es uno de los principales patógenos oportunistas en pacientes con VIH que incrementa la morbilidad, mortalidad y costo de atención de pacientes con inmunodeficiencia. Entre 2 y 5% de los pacientes con VIH llegan a padecer neumotórax^{2,3} e incluso 25% de todos los casos de neumotórax espontáneo, diagnosticados en las grandes urbes, se relacionan con el VIH.⁴ *P. jirovecii* juega un papel trascendente en esta relación, pues es capaz de producir alveolitis necrosante en el parénquima pulmonar que, al ser reemplazado por lesiones de pared delgada, bulas y neumatoceles,⁵ favorece la aparición de neumotórax secundario. La prevalencia de neumonía por este agente en pacientes con VIH es alta y heterogénea, sobre todo en países con economías emergentes, con límites de 5.9 a 55% en América Latina,⁶ por lo que es una entidad que el equipo médico debe conocer de manera integral y actualizada.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 30 años de edad, originario de Puebla, México, soltero, con inicio de vida sexual activa a los 18 años de edad, tres parejas homosexuales, con uso ocasional de métodos de barrera, sin interacción con sexoservidores y sin enfermedades de transmisión sexual. Alérgico a quinolonas, refirió asociación con exantema máculo-papular. Ingresó por padecimiento de 20 días de evolución, caracterizado por ataque al estado general, disnea progresiva que evolucionó hasta ser de pequeños esfuerzos, no productiva, en accesos, disneizante, no cianozante ni emetizante, así como elevación térmica no cuantificada, de predominio vespertino, acompañada de escalofrío sin diaforesis.

Al examen físico se evidenció taquicardia (110 latidos/min), taquipnea (26 respiraciones/min) y desaturación por pulsioximetría (SatO₂ 88%). En la exploración dirigida se observó ausencia de adenopatías, tórax normolíneo con movimientos de amplexión y amplexación simétricos, aumentados en frecuencia y amplitud, claro pulmonar bilateral, murmullo vesicular con intensidad disminuida en la región subescapular y la cara lateral del hemitórax izquierdo, sin datos de broncoespasmo ni agregados, sin síndrome pleuropulmonar. La exploración del abdomen y las extremidades no mostró datos patológicos.

Los resultados de los estudios paraclínicos al ingreso fueron los siguientes:

- *Laboratorio*: gasometría arterial con pH 7.49, PCO₂ 24.7 mmHg, PO₂ 53.5 mmHg, saturación 87%, lactato 1.8 mEq/L, HCO₃ 18.8 mEq/L. Hemoglobina 13.5 g/dL, hematócrito 40.6%, leucocitos totales 7,810/μL, neutrófilos segmentados 6,610 (84%), linfocitos 540 (6%). LDH 460 U/mL. VSG 54 mm/h, PCR 4.1 mg/dL y procalcitonina 0.22 ng/mL.
- *Gabinete*: radiografía simple de tórax con patrón reticular bilateral difuso, de predominio basal, con imágenes radiolúcidas redondeadas, de paredes finas, localizadas bilateralmente en las regiones apicales, con predominio derecho (Figura 1A). La tomografía axial computada de tórax mostró engrosamiento septal interlobulillar y broncovascular, opacidades reticulares en vidrio despulido y consolidación de predominio posterior basal derecho e izquierdo (Figura 2A), así como múltiples lesiones intraparenquimatosas de paredes delgadas, de apariencia quística (Figura 2B).

Se inició tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol a dosis de 20 mg/kg/día y prednisona de

40 mg cada 12 horas. El paciente tuvo evolución inicial favorable. Se realizó panel viral con reactividad para VIH y se corroboró la infección tras prueba confirmatoria positiva, además, el paciente tenía linfopenia (533 linfocitos/ μL) y bajo conteo de linfocitos T CD4+ (56 células/ μL), con lo que se estableció el diagnóstico de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ante infección por VIH en estadio C3.

El paciente tenía imposibilidad para proporcionar expectoración pese a la inducción de esputo. La fibrobroncoscopia evidenció mucosa hiperémica y friable, con hemorragia petequiral al contacto y abundantes secreciones. El cepillado y lavado bronquioloalveolar mostraron alteraciones inflamatorias con abundancia de macrófagos, células de metaplasia y células bronquiales reactivas. Durante la fibrobroncoscopia se hizo biopsia transbronquial del segmento posterior del lóbulo inferior izquierdo que mostró epitelio bronquial con infiltrado inflamatorio agudo, áreas de antracosis y parénquima pulmonar con abundancia de estructuras de aspecto espumoso en las luces alveolares. Se realizaron diversas

tinciones y resultaron positivas las de PAS y de plata metenamina de Grocott-Gomori para *Pneumocystis jirovecii* (Figura 3).

El paciente manifestó neumotórax derecho no asociado con traumatismo o esfuerzo físico, que se clasificó como menor, espontáneo y secundario (Figura 1B) y se trató con oxígeno suplementario y colocación de sonda endopleural de 8 Fr conectada a una válvula de Heimlich, con resolución del neumotórax. Cinco días después tuvo disnea de inicio súbito que interrumpía el sueño fisiológico con dificultad respiratoria, taquicardia, diaforesis e hipotensión arterial. En términos clínicos y radiológicos se evidenció neumotórax grande a tensión (Figura 1C). Se realizó una pleurotomía cerrada de urgencia y se colocó un tubo endopleural con succión mediante sello de agua, con alivio del evento. El paciente manifestó enfisema subcutáneo en hemitórax derecho sin afectar el cuello, y se adecuó el grado de succión por alta sospecha de fístula bronco-pleural. El paciente fue valorado por el servicio de Cirugía de Tórax de la institución para abordaje quirúrgico.

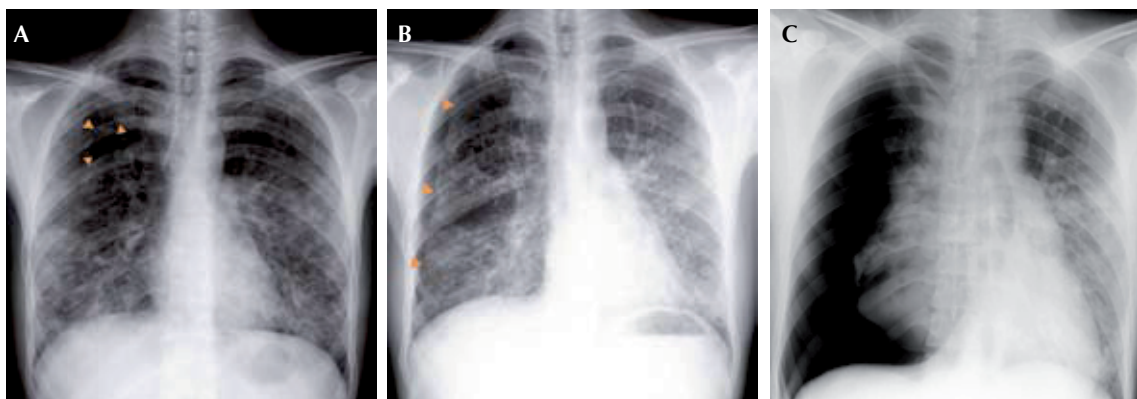


Figura 1. Radiografías posteroanteriores simples de tórax del paciente. **A.** Al ingreso se observa patrón reticular con zonas radiolúcidas bien delimitadas intraparenquimatosas de paredes delgadas múltiples en ambas regiones apicales (flechas). **B.** Neumotórax derecho menor. Las flechas señalan el borde pleural que delimita el neumotórax. **C.** Neumotórax grande. Observe el desplazamiento mediastinal y el daño del pulmón contralateral.

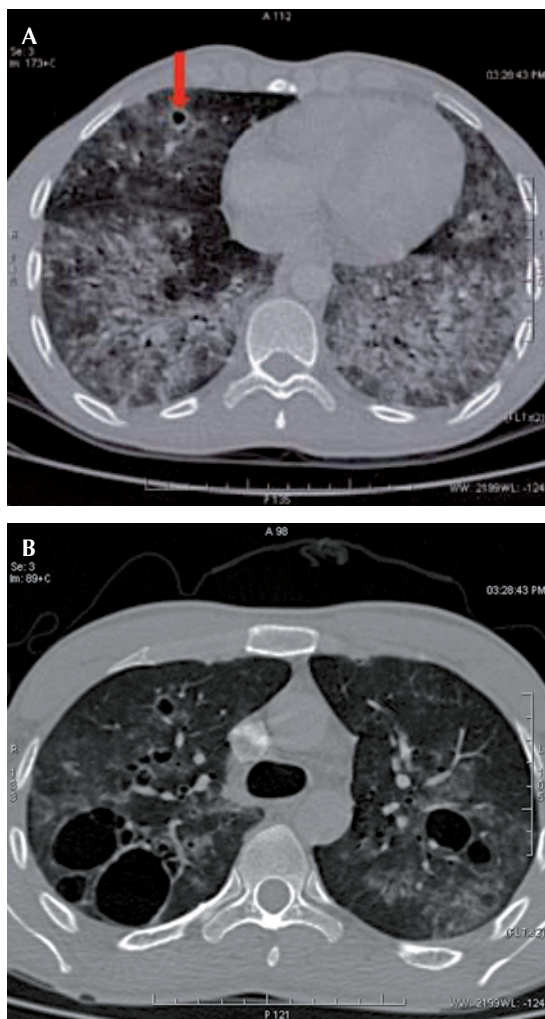


Figura 2. Tomografía axial computada de tórax del paciente. **A.** Se aprecia pérdida de la relación bronco-vascular, con aumento de la atenuación, exhibiendo engrosamiento septal interlobulillar y broncovascular, opacidades reticulares en vidrio despulido y consolidación de predominio posterior basal derecho e izquierdo. La flecha muestra una opacidad en forma de anillo, que representa la sección transversal de un bronquio dilatado (signo de anillo de sello). **B.** En los lóbulos superiores se observan múltiples lesiones intraparenquimatosas de paredes delgadas, de apariencia quística, sin enfisema pulmonar visible asociado.

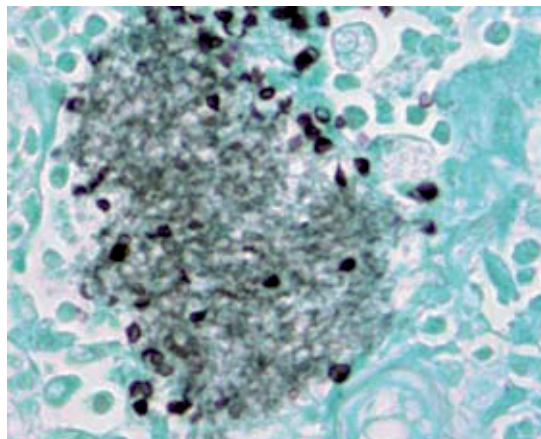


Figura 3. Biopsia transbronquial del lóbulo inferior izquierdo teñida con plata metenamina de Grocott-Gomori. La pared de las ascas (quistes) de *Pneumocystis jirovecii* se tiñe de color oscuro.

DISCUSIÓN

Pneumocystis jirovecii es un hongo atípico, considerado erróneamente un protozoo hasta 1988 cuando el análisis de ARN ribosomal lo situó en el reino fungi.⁷ Fue observado por Carlos Chagas en pulmones de cobayo en 1909,⁸ y descrito un año después por Antonio Carini en pulmones de rata.⁹ Recibe su nombre actual en honor al científico checo Otto Jirovec, quien en 1951 relacionó el patógeno con la neumonía de niños prematuros y desnutridos.^{10,11} *Pneumocystis* es uno de los principales patógenos oportunistas que afectan a pacientes infectados por VIH y a sujetos con cualquier otra causa de inmunodepresión, como la relacionada con desnutrición, quimioterapia, trasplantes y terapia inmunosupresora. La prevalencia de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en estadios avanzados de la enfermedad causada por VIH es muy alta y antes del tratamiento profiláctico y la terapia antirretroviral de alta eficacia (HAART), era responsable de, incluso, 80% de la mortalidad.¹²

Además, la infección por *P. jirovecii* puede ser la primera manifestación de la infección por VIH en 20% de los casos, como en el caso clínico comunicado; incluso, se ha documentado que puede formar parte de la infección primaria por VIH cuando existe depresión marcada de linfocitos T CD4+.¹³ Se ha observado que incluso 5% de los pacientes con VIH manifiesta neumotórax espontáneo secundario, definido como la existencia de aire en el espacio intrapleural no asociada con traumatismo o con una enfermedad concomitante.¹⁴ El neumotórax de estos pacientes se distingue por resistencia al tratamiento, recurrencia y mayor mortalidad.¹⁵

Fisiopatología

P. jirovecii es un microorganismo micótico, extracelular y ubicuo, que reside en la superficie alveolar, y se nutre del líquido alveolar y otras células.¹⁶ Actualmente se propone, gracias a la evidencia obtenida por medio de estudios de biología molecular, que la infección parte de la adquisición activa reciente del microorganismo más que de la reactivación de una infección latente.¹⁷ El principal modo de transmisión es por vía aérea,¹⁸ además, se proponen otros mecanismos más controvertidos, como la transmisión vertical transplacentaria.¹⁹ *Pneumocystis* tiene un ciclo reproductor bifásico, con una forma asexual o trófica (trofozoíto en la antigua denominación) y otra forma sexual o asca (antes denominada quiste maduro). La forma trófica es capaz de adherirse estrechamente a los neumocitos tipo I del epitelio alveolar y a los macrófagos alveolares, gracias a la expresión de fibronectina, vitronectina y receptores de manosa. Se ha reconocido al 1-3-beta-D-glucano como el principal componente de la pared de *P. jirovecii*, importante en la generación de una respuesta inflamatoria pulmonar en el huésped infectado.²⁰ En ésta participa el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) estimulando la producción de interleucina 8

(IL-8), interferón gamma (IFN- γ) y otras citocinas, que potencian la respuesta inflamatoria y reclutan células por efecto quimiotáctico.²¹ La respuesta inflamatoria no controlada, ante la depleción de linfocitos T CD4+ y la falla en la fagocitosis por los macrófagos alveolares, favorece la liberación de proteasas, proteínas catiónicas y oxidantes capaces de lesionar el tejido pulmonar, lo que produce engrosamiento de los septos alveolares, edema intersticial e incremento de la permeabilidad alveolo-capilar. Esto culmina en la génesis de daño alveolar difuso, con formación de un exudado alveolar espumoso, compuesto por microorganismos, membranas celulares degeneradas, factor surfactante y proteínas (principalmente fibrina), con repercusión secundaria del intercambio gaseoso. En casos graves y sin tratamiento, el paciente manifiesta hipoxemia, incremento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno, alcalosis respiratoria y progresión de la insuficiencia respiratoria con un desenlace fatal.

En la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* severa, las zonas del parénquima pulmonar que sufren necrosis con exudado intraalveolar pueden formar lesiones de pared delgada, neumatoceles y quistes aéreos,⁵ por lo general más abundantes hacia los vértices pulmonares, que pueden romperse y producir neumotórax, clasificado como espontáneo secundario porque no se produce por traumatismo y es complicación de una enfermedad pulmonar subyacente. Debido a la fisiopatología comentada, el neumotórax asociado con la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* tiene mayor tendencia a mostrar fracaso terapéutico, recurrencia y mayor mortalidad hospitalaria. Incluso 40% de los pacientes puede tener neumotórax bilateral, los que reciben tratamiento profiláctico con pentamidina en aerosol tienen mayor susceptibilidad de manifestar neumatoceles y neumotórax y la posibilidad de ruptura se incrementa con el uso de ventilación mecánica invasiva.¹⁴



Aunque la manifestación más frecuente de la neumocistosis es la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, este hongo puede diseminarse a otros órganos e inducir lesiones secundarias, los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado, el corazón y la médula ósea son los sitios afectados con más frecuencia.²² Aunque *Pneumocystis* sea el agente etiológico asociado con más frecuencia con el neumotórax, siempre se deberán considerar otras causas, como las relacionadas con tuberculosis, micobacterias atípicas, neumonías bacterianas y ruptura de infartos pulmonares sépticos.

Diagnóstico

Manifestaciones clínicas

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* tiene como manifestaciones cardinales fiebre, tos y disnea.²¹ La fiebre no manifiesta un patrón característico, la tos generalmente es seca y no productiva y la disnea inicialmente es de grandes esfuerzos, progresando de manera gradual a medida que avanza el padecimiento. Suele haber astenia y adinamia, mientras que el dolor torácico, los escalofríos y la diaforesis nocturna son menos frecuentes. La exploración clínica suele revelar taquicardia, taquipnea y discretos estertores crepitantes finos en la auscultación.²³ Por lo general, los datos clínicos se manifiestan de manera subaguda e insidiosa a lo largo de dos a tres semanas de evolución.²⁴ No obstante, un concepto importante es la variación en la manifestación clínica entre individuos con VIH y los inmunodeprimidos por otras causas.²⁵ Los pacientes con infección por VIH manifiestan la evolución descrita, con un curso subagudo, síntomas más prolongados con establecimiento de tos seca, fiebre y disnea de una a dos semanas de evolución, un examen físico en el que puede apreciarse taquipnea, taquicardia y ocasionalmente cianosis, pero con una auscultación torácica en general normal, en donde se aprecian crepitantes o sibilancias de manera ocasional.

Por otro lado, en los pacientes sin infección por VIH, la enfermedad tiene un inicio más rápido, con pocos días de evolución clínica y mayor gravedad, caracterizada frecuentemente por hipoxemia importante.^{26,27} La intensidad puede ser tal, que ocurra un cuadro clínico fulminante, principalmente observado en pacientes con trasplante de órganos. Sin importar la asociación o no con el VIH, los casos graves manifiestan insuficiencia respiratoria rápidamente progresiva, por lo que incluso 16% de los casos requiere apoyo en la unidad de cuidados intensivos.^{16,28} Se ha notificado que las tasas de mortalidad por neumonía por *Pneumocystis jirovecii* varía entre 30 y 60% en los pacientes sin VIH, mientras que los que tienen VIH, es de 10 a 20%.

La disnea de inicio súbito y dolor torácico de tipo pleurítico nos obliga a descartar neumotórax,²¹ ya sea dentro del escenario inicial, o bien, como manifestación agregada, como ocurrió en el caso que comunicamos. La intensidad de los síntomas no necesariamente tiene correlación con el tamaño del neumotórax y la repercusión funcional y expresión semiológica dependerán no sólo de la magnitud sino del contexto clínico del paciente (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tuberculosis, etcétera), por lo que incluso 10% de los casos pueden cursar asintomáticos y, por el contrario, pequeños neumotórax pueden causar repercusión ventilatoria importante en otros pacientes.¹⁴ En la exploración física se puede encontrar taquipnea, disminución de las vibraciones vocales y de los movimientos de amplexión y amplexación del hemitórax afectado, incremento de la sonoridad torácica (hiperresonancia) a la percusión y decremento o ausencia del murmullo vesicular.²⁹

Se denomina neumotórax a tensión a la complicación producida cuando la presión intrapleural supera la presión atmosférica, produciendo colapso pulmonar importante, desviación mediastínica contralateral con daño ventilatorio

y hemodinámico (caída del gasto cardiaco e incremento de la presión venosa central), lo que se manifiesta con disnea progresiva, datos de dificultad respiratoria, taquicardia, diaforesis e hipotensión arterial.³⁰ Asimismo, el aire que penetra en la cavidad pleural también puede pasar al mediastino (neumomediastino) o disecar el tejido celular subcutáneo (enfisema subcutáneo), haciéndose evidente, sobre todo a la palpación y la auscultación por la crepitación en la superficie del tórax y el cuello.

Estudios de laboratorio

Los exámenes de laboratorio convencionales no suelen correlacionarse con el diagnóstico de neumocistosis y generalmente reflejan las alteraciones secundarias al padecimiento. Aun así, se debe solicitar una citometría hemática en busca de alteraciones de los leucocitos, tanto en su recuento total (leucocitosis o leucopenia), como en el análisis diferencial, que orienten hacia procesos infecciosos bacterianos (desviación a la izquierda) o virales (desviación a la derecha). La disminución importante del recuento absoluto y porcentual de linfocitos refuerza la sospecha de la inmunodepresión.

Gasometría arterial. Se realiza para documentar hipoxemia. La disminución de la presión parcial de oxígeno (PaO_2), además de orientar el diagnóstico, permite calcular el gradiente alveolo-arterial de oxígeno (gradiente A-a). Conocer la PaO_2 y el gradiente A-a del paciente es importante para normar la conducta terapéutica, pues determinan la severidad de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, de modo que la disminución importante de la primera ($\text{PaO}_2 < 70$ mmHg) o el incremento significativo del segundo (gradiente A-a > 35 mmHg) son factores usados como referencia para el inicio temprano del tratamiento con corticosteroides. Sobra recalcar el papel fundamental del análisis gasométrico para el comienzo oportuno de la ventilación mecánica.

Lactato deshidrogenasa (LDH). Incluso 90% de los pacientes con neumocistosis manifiesta incremento de las concentraciones séricas de LDH,¹⁶ por lo que su cuantificación tiene alta sensibilidad (82-100%) para identificar a los pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.³¹ No obstante, se debe ser cuidadoso porque, además de haber casos confirmados con valores séricos normales, la especificidad reportada es muy baja (47%)³² y no se ha establecido un valor de referencia estandarizado para el diagnóstico del padecimiento. Algunos autores documentaron la relación entre los valores de LDH y la supervivencia de los pacientes con neumocistosis, observando que los que tenían valores incrementados de LDH o que se elevan durante el tratamiento tienen peor pronóstico y mayor mortalidad.³³

1-3- β -D-glucano. Al ser un componente principal de la pared celular de diversos hongos, se ha utilizado en el diagnóstico de candidiasis y aspergilosis invasivas. Su cuantificación sérica es una herramienta complementaria para el diagnóstico de neumocistosis, sobre todo en casos severos, con sensibilidad de 96% y especificidad de 84%.³⁴ Se han sugerido valores entre 30 y 60 pg/mL como punto de corte diagnóstico.³⁵ Se ha observado, además, una relación entre la reducción de las concentraciones de 1-3- β -D-glucano en pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* con respuesta favorable al tratamiento, lo que sugiere que esta prueba podría ser útil para vigilar la respuesta terapéutica.^{36,37} Recientemente, en una revisión sistemática y metanálisis se documentó que la precisión diagnóstica de la cuantificación de 1-3- β -D-glucano es incluso mayor para identificar neumonía por *Pneumocystis jirovecii* que las infecciones fúngicas invasivas por *Candida* o *Aspergillus*.³⁴

Proteína C reactiva (PCR). Se ha observado asociación entre el aumento de las concentraciones séricas de proteína C reactiva y la severidad de



la infección, con peor pronóstico para los pacientes con infección por VIH y neumocistosis con concentraciones elevadas de esta proteína en sangre.³⁸

Otros marcadores séricos interesantes propuestos son: S-adenosil metionina (SAM), coenzima cuya reducción significativa en plasma puede ser útil en el diagnóstico de neumocistosis,³⁹ así como la KL-6, una glucoproteína de tipo mucina humana (MUC-1), expresada en los neumocitos tipo II, que permitiría evaluar el daño alveolar y cuyas concentraciones plasmáticas elevadas orientarían al diagnóstico de neumocistosis.⁴⁰

Estudios de imagen

Radiografía de tórax. La manifestación clásica de neumocistosis en pacientes con VIH es un patrón retículo-intersticial bilateral con opacidades nodulares de distribución intersticial difusa. Suele iniciarse como opacidades centrales o perihiliares, con predominio en el lóbulo medio o inferior y afección bilateral, que progresan tornándose difusas en ausencia de tratamiento. El espectro de manifestaciones radiológicas es amplio e incluye imágenes de lesiones unilaterales o localizadas, consolidaciones lobares, lesiones nodulares o cavitarias, neumotórax y, más raramente, afección de ganglios linfáticos y derrame pleural.⁴¹ Entre 10 y 30% de los casos puede mostrar una radiografía sin alteraciones.^{23,41} Se ha reportado que entre 5 y 34% de los casos puede evidenciar lesiones con paredes finas o neumatoceles, que pueden ser múltiples y generalmente localizados en los lóbulos superiores. Estas lesiones predisponen a la aparición de neumotórax, no sólo al momento del diagnóstico sino permanentemente, porque pueden, incluso, incrementarse durante el tratamiento y lograr persistir a pesar del alivio de la neumocistosis.^{23,42} Si se observa neumotórax en la radiografía, éste se clasificará como grande si la distancia entre el vértice del pulmón colap-

sado y la cúpula torácica es ≥ 3 cm, según las guías estadounidenses,⁴³ o si la existente entre la pleural visceral y la pared torácica a la altura del hilio es ≥ 2 cm, según las guías británicas.¹⁴

Tomografía axial computada (TAC). Tiene mayor sensibilidad que la radiografía de tórax para el diagnóstico de la enfermedad. Ante casos sospechosos de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y radiografías simples normales, se debe realizar una tomografía de alta resolución del tórax. Las imágenes típicas muestran aumento de la atenuación con opacidades en vidrio despulido o deslustrado, con afección bilateral, que pueden aparecer acompañadas de múltiples lesiones quísticas o neumatoceles.⁴⁴

Otras técnicas que han demostrado utilidad en el contexto de un paciente con sospecha de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y radiografía de tórax normal son la gammagrafía con galio-67 y la resonancia magnética nuclear, aunque son limitadas por su disponibilidad y costo.

Microbiología e histopatología

Pneumocystis jirovecii es un microorganismo micótico atípico, porque no se ha logrado aislar en medios de cultivo *in vitro*. Además, tiene respuesta terapéutica a fármacos como trimetoprim-sulfametoxazol y pentamidina y su pared celular contiene colesterol en lugar de ergosterol (por lo que es resistente a la anfotericina B). Ante la falta de facultad para cultivo *in vitro*, la base para el diagnóstico de la neumocistosis es la visualización del patógeno en muestras respiratorias y el lavado broncoalveolar, el esputo espontáneo o inducido y la biopsia transbronquial son las muestras clínicas más utilizadas. La broncoscopia con lavado broncoalveolar proporciona el diagnóstico incluso en 90% de los casos.¹⁶ El examen directo muestra exudados espumosos con morfología microscópica "en panal de abejas", permite un diagnóstico fiable,

accesible y de bajo costo. El uso de tinciones resulta sumamente útil en la identificación de *Pneumocystis*. Con tinciones convencionales, como hematoxilina y eosina, se pueden observar datos de inflamación del parénquima pulmonar, hiperplasia de neumocitos tipo II y un exudado espumoso intraalveolar eosinofílico rodeado de puntos basofílicos correspondientes al microorganismo, que pueden medir entre 2 y 4 micras (forma trófica o trofozoíto) o entre 4 y 8 micras (asca o quiste). Entre las tinciones especiales destaca la plata metenamina de Grocott-Gomori, que tiñe de color marrón oscuro, casi negro, la pared de las ascas de *Pneumocystis*, con lo que permite la identificación y cuantificación del patógeno en la muestra. La tinción de Wright-Giemsa permite identificar las ascas y las formas tróficas, tiñendo los núcleos de ambas formas de color rosa y de azul el citoplasma.^{23,45} Por último, el blanco de calcoflúor es una tinción fluorescente que se une a la quitina de la pared fúngica. Al igual que la plata metenamina, tiene valores predictivos positivo y negativo superiores a 90%,⁴⁶ con la limitación de arrojar falsos positivos con fibras de colágeno o elastina.⁴⁷

Inmunofluorescencia directa

Se identificó al microorganismo empleando anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína, específicos contra determinantes antigénicos de la pared de las formas tróficas y ascas de *P. jirovecii*. La técnica tiene sensibilidad cercana a 100% y especificidad de alrededor de 96% en pacientes con VIH y neumocistosis, por lo que representa el patrón de referencia para el diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.²¹ Como desventajas, podemos mencionar que es una herramienta más costosa y demorada que las técnicas de tinción convencionales, puede arrojar falsos positivos por reacciones cruzadas con antígenos de *Aspergillus* sp y *Paracoccidioides brasiliensis*.⁴⁸ Además, se deberá ser cuidadoso, porque la técnica puede detectar

ascas vacías que hayan persistido en el tejido pulmonar hasta durante seis semanas después de recibir el tratamiento óptimo.

Biología molecular

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) tiene sensibilidad y especificidad superiores al estudio microscópico con tinciones.⁴⁹ Un resultado positivo no indica necesariamente infección ni viabilidad del patógeno en la muestra estudiada. La PCR convencional tiene baja especificidad y bajo valor predictivo positivo, lo que limita su utilidad en la práctica clínica; no obstante, gracias a su alto valor predictivo negativo, puede orientar acerca del momento óptimo para finalizar el tratamiento. La PCR cuantitativa (en tiempo real) ha demostrado mejores resultados, aunque actualmente es una herramienta en terreno de investigación,^{50,51} en el que se continúan analizando genes del microorganismo, como mt LSU rRNA y otros, con resultados promisorios e interesantes.¹⁷

Tratamiento

Abordaje de la neumocistosis

Antimicrobianos. El esquema de elección para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, independientemente de la severidad, es trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX),²¹ en dosis de 15 a 20 mg/kg de peso de trimetoprim, dividiendo la dosis total calculada en tres o cuatro tomas al día. Tiene la ventaja de ser un fármaco efectivo, disponible y de bajo costo, en presentación oral e intravenosa. La duración recomendada para el tratamiento es de 21 días, seguido de profilaxis secundaria. En algunos casos se pueden manifestar reacciones adversas, como citopenias, farmacodermias (necrólisis epidérmica tóxica), hipercalcemia, hepatitis o pancreatitis, generalmente durante las primeras semanas de tratamiento. En tales escenarios o

ante alergia a sulfamidas, debe echarse mano de un esquema alterno con primaquina con clindamicina, atovacuona o pentamidina.²³

Corticoesteroides. Al realizar el escrutinio diagnóstico, se debe definir la severidad de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* con base en el gradiente alveolo-arterial de oxígeno (gradiente A-a).⁵² Cuadro 1

Esto es importante porque la administración de corticoesteroides al inicio del tratamiento disminuye el riesgo de insuficiencia respiratoria, el deterioro del estado de oxigenación y la mortalidad, en pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* moderada o severa (gradiente A-a mayor a 35 mmHg, PaO₂ menor a 70 mmHg o ambos). No se ha observado el mismo beneficio en pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* leve o en los que reciben el esteroide más de 72 horas después de haber iniciado el tratamiento antimicrobiano contra *Pneumocystis*.⁵³ El esquema recomendado de primera línea es con prednisona 40 mg dos veces al día durante cinco días (días 1 a 5), luego 40 mg al día durante cinco días (días 6 a 10), finalmente 20 mg al día durante 11 días (días 11 a 21) y suspender (Cuadro 2).^{23,52,54}

Coinfecciones. En ocasiones se observan cambios radiográficos adversos o una evolución desfavorable, otra infección oportunista sobrea-

Cuadro 1. Severidad de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* según el gradiente alveolo-arterial de oxígeno (A-a)

Leve	Gradiente A-a: < 35 mmHg
Moderada	Gradiente A-a: 35-45 mmHg
Severa	Gradiente A-a: > 45 mmHg o PaO ₂ < 70 mmHg

Cuadro 2. Ajuste de dosis de prednisona en neumonía por *Pneumocystis jirovecii* moderada a severa

Día 1-5	40 mg vía oral cada 12 horas
Día 6-10	40 mg vía oral cada 24 horas
Día 11-21	20 mg vía oral cada 24 horas

gregada, principalmente por citomegalovirus, que puede coinfectar en gran porcentaje de los casos, principalmente en los pacientes que reciben corticoesteroides o padecen un estado de inmunodepresión severa.^{55,56}

Profilaxis. Todos los pacientes infectados con VIH con recuento celular de linfocitos T CD4+ menor a 200 células/μL, un porcentaje menor a 15% del recuento total de CD4 o candidiasis orofaríngea deben recibir profilaxis contra *P. jirovecii*. El fármaco de primera elección es trimetoprim-sulfametoxazol, que da una tasa de protección entre 89 y 100%. La profilaxis puede suspenderse de manera segura cuando logren mantenerse concentraciones de linfocitos T CD4 mayores de 200 células/μL durante tres meses consecutivos.⁵⁷

Abordaje del neumotórax

El neumotórax asociado con la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* tiende a mostrar fracaso terapéutico, recurrencia y mayor mortalidad hospitalaria, que varía entre 22 y 34% en las diferentes series.⁵⁸⁻⁶⁰ Existe una correlación entre el fracaso terapéutico y la mortalidad con el grado de inmunosupresión expresado por un bajo recuento de células T CD4+.⁴ El tratamiento óptimo de la infección por VIH y de la infección oportunista por *P. jirovecii* constituyen un factor fundamental en la prevención, limitación de la aparición y evolución del neumotórax.

La administración de oxígeno suplementario incrementa la velocidad de reabsorción de neumotórax pequeños al competir con el nitrógeno; no obstante, tiene menor beneficio en pacientes con neumotórax secundario por el padecimiento pulmonar subyacente. La aspiración con punción simple mediante aguja fina no se recomienda porque no muestra la misma eficacia que en el neumotórax primario o en el iatrogénico.⁶¹ Por todo lo anterior, tan pronto

se diagnostique el neumotórax secundario se debe implementar una estrategia de intervención temprana y enérgica, que puede incluir desde la pleurotomía cerrada con colocación de tubo de drenaje endopleural, hasta la videotoracoscopia (VATS de *Video Assisted Thoracic Surgery*) y la pleurodesis.⁶²

El tratamiento de elección inicial es la pleurotomía mínima por sonda pleural en posición indiferente dentro del llamado "triángulo de seguridad", delimitado por el borde anterior del músculo dorsal ancho, el borde lateral del músculo pectoral mayor, el vértice debajo de la axila y una línea por encima del nivel horizontal del pezón.¹⁴ Se sugiere no utilizar aguja fina, sino iniciar directamente con la inserción de sondas pequeñas (8-14 F) o medianas (16-24 F). Las sondas de mayor calibre se reservan para drenaje de hemotórax o empiema.

La administración de agentes esclerosantes por el tubo de drenaje torácico es una opción válida para evitar el riesgo quirúrgico elevado de procedimientos más cruentos.^{63,64} Estos agentes comprenden sustancias químicas irritantes que esclerosan la superficie pleural, fusionando las hojas visceral y parietal (pleurodesis) para evitar recidivas. Los más prescritos son la doxicilina y el talco estéril libre de asbesto, este último considerado el agente esclerosante de mayor disponibilidad y eficacia.^{65,66}

En general, los neumotórax espontáneos, a diferencia de los neumotórax iatrogénicos, requieren mayor tiempo de drenaje para su recuperación,⁶⁷ además de tener mayor número de complicaciones y mayor mortalidad. Si la reexpansión pulmonar no se logra, se debe recurrir a otras opciones terapéuticas. Para diversos autores, una segunda pleurotomía puede ser una buena opción, especialmente cuando se sospecha obstrucción de la sonda pero, generalmente, hay resistencia. En estos casos, se puede considerar

realizar una videotoracoscopia, siempre y cuando el paciente esté en condiciones de someterse a anestesia general e intubación endotraqueal, requisitos necesarios para el procedimiento. Se considera una buena opción de tratamiento, aunque en algunas revisiones se ha sugerido que tiene un índice de recurrencia a largo plazo mucho mayor en comparación con la cirugía abierta.⁶⁸

El pronóstico se agrava con la manifestación de una fístula broncopleural o la agregación de un proceso infeccioso pleural. Debido a las malas condiciones de los pacientes y a su labilidad pulmonar, la toracotomía posterolateral clásica es impracticable, no está recomendada y es la última opción. De requerirse, suele optarse por una toracotomía axilar mínima de tipo Di Pola. La mayoría de los autores coincide en optar siempre por procedimientos menos agresivos, como el uso de una válvula de Heimlich para tratar fugas aéreas prolongadas que perpetúan el neumotórax, o la realización de una ventana torácica de Eloesser para manejar el empiema pleural mediante drenaje libre de la cavidad torácica.⁶⁹ Si el paciente tiene, además, tuberculosis pulmonar puede requerirse una decorticación pulmonar complementaria para conseguir la reexpansión. Antes del egreso hospitalario se debe explicar al paciente la importancia de suspender el tabaquismo, porque esto disminuye el riesgo de recurrencia.¹⁴

CONCLUSIONES

La neumocistosis es una de las infecciones oportunistas más frecuentes en pacientes con inmunodepresión y cada vez más trascendente en pacientes sin VIH. El neumotórax, como complicación de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, es una entidad grave por su alto índice de fracaso terapéutico, recurrencia y mortalidad. Por ello, se necesita un abordaje terapéutico oportuno y enérgico, siempre recordando que, por su fisiopatología, no se debe tratar como



un neumotórax primario o iatrogénico. El tratamiento óptimo de la infección por VIH y de la infección oportunista por *P. jirovecii* constituyen un factor fundamental en la prevención y limitación de la evolución del neumotórax. Finalmente, el avance tecnológico en el campo de la cirugía mínimamente invasiva es promisorio y tomará un papel fundamental en el tratamiento de los pacientes con neumotórax espontáneo secundario en este y otros padecimientos.

REFERENCIAS

1. *Pneumocystis* Workshop. Revised nomenclature for *Pneumocystis carinii*. J Eukaryot Microbiol 1994;41:121S-122S.
2. Sepkowitz KA, Telzac EE, Gold JWM, et al. Pneumothorax in AIDS. Ann Intern Med 1991;114:455.
3. Stobernack A, Bach P, Kunze WP. Minimally invasive surgery in persistent pneumothorax and *Pneumocystis carinii* infection. Chirurg 1994;65:732-735.
4. MacDuff A, Arnold A, Harvey J. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. Thorax 2010;65(Suppl 2):ii18-ii31.
5. Eng RHK, Bishburg E, Smith SM. Evidence for destruction of lung tissue during *Pneumocystis carinii* infection. Arch Intern Med 1987;147:746.
6. Calderón E, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in Latin America. A public health problem? Expert Review of Anti-infective Therapy 2013;6:565-570.
7. Edman JC, Kovacs JA, Masur H, Santi DV, Elwood HJ, Sogin ML. Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. Nature 1988;334:519-522.
8. Chagas C. Nova tripanozomíazea humana. Mem Inst Oswaldo Cruz 1909;1:159-218.
9. Carini A. Formas de eschizogonia do *Trypanosoma lewisi*. Bol Soc Med Cir Sao Paulo 1910;18:204.
10. Vanek J, Jirovec O. Parasitic pneumonia. Interstitial plasma cell pneumonia of premature, caused by *Pneumocystis carinii*. Zentralbl Bakteriell Parasitenkd Infektionskr Hyg 1952;158:120-127.
11. Frenkel JK. *Pneumocystis jirovecii* n.sp. from man: morphology, physiology, and immunology in relation to pathology. Natl Cancer Inst Monogr 1976;43:13-30.
12. Marín-Pérez AL, Toledo-Santana N, Marín-Hernández A, Alonso-Domínguez N, Concepción OA, Marín-Toledo I. Neumotórax en pacientes con SIDA. Actualización sobre el tema. Rev Méd Electrón. [Seriada en línea] 2010;32(4). Disponible en URL:<http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202010/vol4%202010/tema01.htm>.
13. Byers DK, Decker CF. Unusual case of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia during primary HIV infection. AIDS Read 2008;18:313-317.
14. MacDuff A, Arnold A, Harvey J. BTS Guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. Thorax 2010;65(Suppl 2):ii18-ii31.
15. Wait MA, Dal Nogare AR. Treatment of AIDS-related spontaneous pneumothorax: a decade of experience. Chest 1994;106:693e6.
16. Cortés A, Juárez F, Peña ES. Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con VIH. Neumol Cir Torax 2011;3:165-171.
17. Calderón E, De Armas Y, Capó V. *Pneumocystis jirovecii*: cien años de historia. Rev Cubana Med Trop 2011;63:97-116.
18. Manoloff ES, Francioli P, Taffé P, Van Melle G, Bille J, Hauser PM. Risk for *Pneumocystis carinii* transmission among patients with pneumonia: a molecular epidemiology study. Emerg Infect Dis 2003;9:132-134.
19. Montes-Cano MA, Chabe M, Fontillon-Alberdi M, de Lahorra C, Respaldiza N, et al. Vertical transmission of *Pneumocystis jirovecii* in humans. Emerg Infect Dis 2009;15:125-127.
20. Huang L, Crothers K. HIV-associated opportunistic pneumonias. Respirology 2009;14:474-485.
21. Catherinot E, Lanternier F, Bougnoux M, Lecuit M, Couderc LJ, Lortholary O. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Infect Dis Clin N Am 2010;24:107-138.
22. Ng VL, Yajko DM, Hadley WK. Extrapulmonary pneumocystosis. Clin Microbiol Rev 1997;10:401-418.
23. Thomas CF, Limper AH. *Pneumocystis* pneumonia. N Engl J Med 2004;350:2487-2498.
24. Huang L, Crothers K. HIV-associated opportunistic pneumonias. Respirology 2009;14:474-485.
25. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, Stover D, Murray HW, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. Ann Intern Med 1984;100:663-671.
26. Rodríguez M, Fishman JA. Prevention of infection due to *Pneumocystis* spp in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients. Clin Microbiol Rev 2004;17:770-782.
27. Russian DA, Levine SJ. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without HIV infection. Am J Med Sci 2001;321:56-65.
28. Boyton RJ. Infectious lung complications in patients with HIV/AIDS. Curr Opin Pulm Med 2005;11:203-207.
29. Argente-Álvarez. Semiología médica: fisiopatología, semiotecnia y propedéutica. 1ª ed. 3ª reimp. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2008;590-592.
30. Jain DG, Gosavi SN, Jain DD. Understanding and managing tension pneumothorax. JIACM 2008;9:42-50.

31. Tasaka S, Hasegawa N, Kobayashi S, Yamada W, Nishimura T, et al. Serum indicators for the diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia. *Chest* 2007;131:1173-1180.
32. Vogel MN, Weissgerber P, Goepfert B, et al. Accuracy of serum LDH elevation for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13184.
33. Fernández P, Torres A, Miro JM, Vieigas C, Mallolas J, et al. Prognostic factors influencing the outcome in *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *Thorax* 1995;50:668-671.
34. Onishi A, Sugiyama D, Kogata Y, Saegusa J, et al. Diagnostic accuracy of serum 1,3- β -D-Glucan for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2012;50:7-15.
35. De Boer MG, Gelinck LB, van Zelst BD, et al. β -D-Glucan and S-adenosylmethionine serum levels for the diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia in HIV-negative patients: a prospective study. *J Infect* 2011;62:93-100.
36. Shimizu Y, Sunaga N, Dobashi K, Fueki M, et al. Serum markers in interstitial pneumonia with and without *Pneumocystis jirovecii* colonization: a prospective study. *BMC Infect Dis* 2009;9:47.
37. Tasaka S, Kobayashi S, Kamata H, Kimizuka Y, et al. Cytokine profiles of bronchoalveolar lavage fluid in patients with *Pneumocystis* pneumonia. *Microbiol Immunol* 2010;54:425-433.
38. Sage EK, Noursadeghi M, Evans HE, Parker SJ, Copas AJ, et al. Prognostic value of C- reactive protein in HIV-infected patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Int J STD AIDS* 2010;21:288-292.
39. Skelly M, Hoffman J, Fabbri M, Holzman RS, et al. S-adenosylmethionine concentrations in diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Lancet* 2003;361:1267-1268.
40. Nakamura H, Tateyama M, Tasato D, Haranaga S, et al. Clinical utility of serum beta-D-glucan and KL-6 levels in *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Intern Med* 2009;48:195-202.
41. Boiselle PM, Crans CA Jr, Kaplan MA. The changing face of *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:1301-1309.
42. Sandhu JS, Goodman PC. Pulmonary cysts associated with *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *Radiology* 1989;173:33-5.
43. Baumann MH, Strange C, Heffner JE, Light R, et al. Management of spontaneous pneumothorax: an American College of Chest Physicians Delphi consensus statement. *Chest* 2001;119:590-602.
44. Gruden JF, Huang L, Turner J, et al. High resolution CT in the evaluation of clinically suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients with normal, equivocal, or nonspecific radiographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:967-975.
45. Calderón EJ, Gutiérrez-Rivero S, Durand-Joly I, Deicas E. *Pneumocystis* infection in humans: diagnosis and treatment. *Expert Review Anti-Infective Therapy* 2010;8:683-701.
46. Procop GW, Haddad S, Quinn J, Wilson ML, Henshaw NG, et al. Detection of *Pneumocystis jirovecii* in respiratory specimens by four staining methods. *J Clin Microbiol* 2004;42:3333-3335.
47. Monheit JG, Brown G, Kott MM, Schmidt WA, Moore DG. Calcofluor white detection of fungi in cytopathology. *Am J Clin Pathol* 1986;85:222-225.
48. Silletti RP, Glezerov V, Schwartz IS. Pulmonary paracoccidioidomycosis misdiagnosed as *Pneumocystis* pneumonia in an immunocompromised host. *J Clin Microbiol* 1996;34:2328-23230.
49. Durand-Joly I, Chabé M, Soula F, Delhaes L, Camus D, et al. E. Molecular diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005;45:405-410.
50. Flori P, Bellele B, Durand F, et al. Comparison between real-time PCR, conventional PCR and different staining techniques for diagnosing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia from bronchoalveolar lavage specimens. *J Med Microbiol* 2004;53(Pt7):603-607.
51. Fujisawa T, Suda T, Matsuda H, et al. Real-time PCR is more specific than conventional PCR for induced sputum diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia in immunocompromised patients without HIV infection. *Respirology* 2009;14:203-209.
52. Castro JG, Morrison M. Management of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV infected patients: current options, challenges and future directions. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care* 2010;2:123-134.
53. Rosen MJ. Pulmonary complications of HIV infection. *Respirology* 2008;13:181-190.
54. Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for *Pneumocystis* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. The National Institutes of Health-University of California Expert Panel for Corticosteroids as adjunctive therapy for *Pneumocystis* pneumonia. *N Engl J Med* 1990;323:1500-1504.
55. Cunha BA. Cytomegalovirus pneumonia: community acquired pneumonia in immunocompetent hosts. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:147-158.
56. Cortés A, Peña E, Vega R, Reyes G, Bautista E. Massive alveolar hemorrhage due to cytomegalovirus (CMV) and HIV infection. *Med Intensiva* 2011;35:126-129.
57. López BQJC, Miro JM, Peña JM, et al; Grupo de Estudio del SIDA 04/98. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. Grupo de Estudio del SIDA 04/98. *N Engl J Med* 2001;344:159-167.
58. Martínez C, Seijas M, Ocampo A, López A, et al. Pneumothorax in patients infected by the human immunodeficiency virus. *An Med Intern* 2001;18:521-524.
59. García M, Pérez L, Franco F, Reyes G. Infecciones oportunistas pulmonares en pacientes con infección por el virus



- de la inmunodeficiencia humana del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, 1991-2001. Rev Inst Nal Enf Resp Méx 2003;16:6-10.
60. Miller RF, Allen E, Copas A, Singer M, Edwards SG. Improved survival for HIV infected patients with severe *Pneumocystis jirovecii* pneumonia is independent of highly active antiretroviral therapy. Thorax 2006;61:716-721.
 61. Wakai A, O'Sullivan RG, McCabe G. Simple aspiration versus intercostal tube drainage for primary spontaneous pneumothorax in adults. Cochrane Database Syst Rev 2007;24(1):CD004479.
 62. Metersky ML, Colt HG, Olson LK, et al. AIDS-related spontaneous pneumothorax. Risk factors and treatment. Chest 1995;108:946e51.
 63. Tschopp JM, Rami-Porta R, Noppen M, Astoul P. Management of spontaneous pneumothorax: state of the art. Eur Respir J 2006;28:637-650.
 64. Cabrera JA, Adefna RI, Leal A, Castellanos JA, Izquierdo FT, Cabrera S. Neumotórax en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana. Cir Esp 2008;84:221-225.
 65. Stobernack A, Bach P, Kunze WP. Minimally invasive surgery in persistent pneumothorax and *Pneumocystis carinii* infection. Chirurg 1994;65:732-735.
 66. Klopp M, Dienemann H, Hoffmann H. Treatment of pneumothorax. Chirurg 2007;78:655-668.
 67. Currie GP, Alluri R, Christie GL, Legge JS. Pneumothorax: an update. Postgrad Med J 2007;83:461-465.
 68. Barker A, Maratos EC, Edmonds L, Lim E. Recurrence rates of video-assisted thoracoscopic versus open surgery in the prevention of recurrent pneumothoraces: a systematic review of randomised and non-randomised trials. Lancet 2007;370:329-335.
 69. Vricella LA, Trachiotis GD. Heimlich valve in the management of pneumothorax in patients with advance AIDS. Chest 2001;120:15.

Línea *cardiometabólica*



Acciones integrales para un problema latente

No. de autorización SSA: 143300202C6914



Línea *cardiometabólica*

nuevo



nuevo



Es eficaz, es accesible, es calidad Liomont.



Vasculitis y sus manifestaciones neurológicas

RESUMEN

Las vasculitis son un grupo de padecimientos de origen no determinado, cuya principal característica es la oclusión progresiva de la luz arterial hasta alcanzar la oclusión total de la misma, que como consecuencia afecta una gran variedad de órganos, entre los que destacan los pulmones, los riñones, la piel y el cerebro, entre otros. Su fisiopatología se conoce parcialmente; sin embargo, se sabe que existe una alteración en el sistema inmunitario en la que se producen autoanticuerpos, muchos de ellos están dirigidos contra múltiples antígenos situados en las paredes de los vasos sanguíneos. Los principales autoanticuerpos que se producen son los ANCAs (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos). Su papel principalmente es orientativo en el diagnóstico de esta enfermedad debido a que permite clasificar a las vasculitis en ANCAs positivos (granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss y poliangeítis microscópica) y negativos (púrpura de Henoch-Schönlein, vasculitis crioglobulinémica, enfermedad de Kawasaki, arteritis de Takayasu y de la temporal).

Palabras clave: vasculitis, manifestaciones neurológicas.

Carlos Francisco Pérez-Beltrán¹
María Julia Garza-Zúñiga¹
Jorge Osvaldo Isaías-Camacho¹
Víctor Andrade-Carmona²
Enrique Juan Díaz-Greene³
Federico L Rodríguez-Weber⁴

¹ Residente de Medicina Interna.

² Estudiante de segundo año de Medicina.

³ Profesor titular del curso de Medicina Interna.

⁴ Profesor adjunto del curso de Medicina Interna.
Hospital Ángeles Pedregal, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

Vasculitis and its neurological manifestations

ABSTRACT

Vasculitis is a group of diseases of unknown etiology, whose main characteristic is the gradual occlusion of the arterial lumen to a total occlusion of the same, which affects a variety of organs, that include lungs, kidneys, skin and brain, among others. Its pathophysiology is partially known; however, it is known that there is a disturbance of the immune system in which autoantibodies are produced, many of them are directed against multiple antigens located in the walls of blood vessels. Main autoantibodies produced are the ANCAs (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies). Their role is mainly an indication in the diagnosis of this disease because it allows classifying positive (Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndrome and microscopic polyangiitis) and negative ANCA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura, cryoglobulinemic vasculitis, Kawasaki disease, Takayasu's arteritis and temporal arteritis).

Key words: vasculitis, neurological manifestations.

Recibido: 20 de enero 2015

Aceptado: 14 de abril 2015

Correspondencia: Dr. Federico L Rodríguez Weber
fweber@saludangeles.com

Este artículo debe citarse como

Pérez-Beltrán CF, Garza-Zúñiga MJ, Isaías-Camacho JO, Andrade-Carmona V y col. Vasculitis y sus manifestaciones neurológicas. Med Int Méx 2015;31:324-336.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 25 años de edad, con carga genética para padecer diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica. Refirió haber viajado a Europa hacía seis meses. Negó alergias, antecedentes quirúrgicos, traumáticos, transfusionales e infecciosos. Inició su padecimiento actual seis meses previos a su ingreso al padecer lesiones dérmicas en la cara anterior de ambas piernas, por lo que recibió prednisona permaneciendo en tratamiento. El día de su ingreso tenía diplopía que aumentaba con la mirada extrema hacia la derecha y visión borrosa, de inicio súbito, por lo que acudió al servicio de urgencias para su valoración. A su ingreso el paciente refirió persistencia de las lesiones dérmicas en la cara anterior de ambas piernas (Figuras 1 y 2).

A la exploración física se encontró ptosis palpebral izquierda, midriasis ipsilateral, pérdida de la mirada conjugada con la mirada extrema hacia la derecha. Cuello, cardiopulmonar, abdomen de características normales. Extremidades inferiores con lesiones dérmicas bilaterales ligeramente sobreelevadas que abarcaban desde las rodillas



Figura 1. Ptosis palpebral, pérdida de la mirada conjugada.



Figura 2. Lesiones en las piernas.

hasta los pies, con lesiones confluentes, no palpables, aparente borde activo.

Los estudios de laboratorio arrojaron lo siguiente: velocidad de sedimentación eritrocítica: 17 (normal 5), proteína C reactiva: 5.74 (riesgo alto 3.1), ácido úrico: 7.8, colesterol total: 209, TAG: 222, LDL: 130 (riesgo medio), HDL: 34.6 (normal), cANCA: 1:40 (valor de referencia $\leq 1:20$), anticuerpos antinucleares: anti PR3 5.6 (en límites normales), anti SSa 5.3 (en límites normales), anti SSb 7.3 (valor de referencia ≤ 7.0), anticuerpos antitiroglobulina 34 (significado indeterminado), anticuerpos antitiroperoxidasa 301.6 (valor de referencia < 9).

La resonancia magnética de encéfalo no evidenció alteraciones.

La biopsia de piel mostró dermatitis crónica perivascular de predominio linfocítico superficial y profundo con vasculitis focal (Figuras 3 y 4).

DISCUSIÓN

La vasculitis es la inflamación en un vaso sanguíneo. Para su estudio las vasculitis se dividen en:

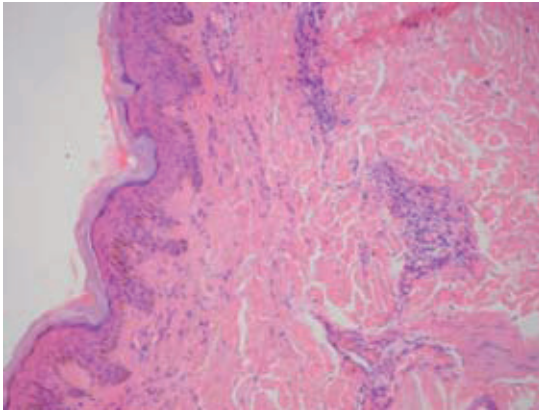


Figura 3. Microfotografía 20X, tinción hematoxilina y eosina. Se reconoce epidermis con hiperqueratosis. En la dermis se observan vasos superficiales e intermedios con leve infiltrado inflamatorio perivascular.

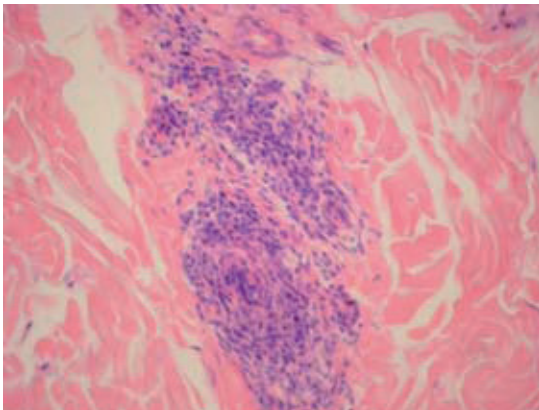


Figura 4. Microfotografía 40X, hematoxilina y eosina. Se observa infiltrado inflamatorio perivascular de predominio linfocítico, sin daño de la pared.

Vasculitis primarias: no se asocian con otra enfermedad de base.

Vasculitis secundarias: en asociación con alguna colagenopatía de base.

La primera vasculitis descrita fue en 1866 con la publicación de Kussmaul y Maier de una

“inflamación nodular de las arterias musculares”; llamaron a esta enfermedad “periarteritis nodosa”, nombre que posteriormente cambió a “poliarteritis nodosa”. En 1952, Zeek propuso la primera clasificación que se mantuvo vigente hasta 1990, cuando el Colegio Americano de Reumatología introdujo la clasificación de las vasculitis y la dividió en siete tipos y en 1994 la *Chapel Hill Consensus Conference* estandarizó las definiciones de la siguiente manera:^{1,2}

Afectación de grandes vasos:

- Arteritis de células gigantes
- Arteritis de Takayasu

Afectación de vasos de mediano calibre

- Kawasaki

Afectación de vasos de pequeño calibre

- Poliarteritis nodosa
- Granulomatosis de Wegener
- Síndrome de Churg-Strauss
- Poliangeítis microscópica
- Púrpura de Henoch-Schönlein
- Vasculitis esencial crioglobulinémica

Vasculitis cutánea leucocitoclástica: angeítis aislada sin vasculitis sistémica o glomerulonefritis.

Los anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA) han sido un foco importante de estudio en las vasculitis. Dos tipos de ANCA se han identificado en pacientes con vasculitis: ANCA dirigidos contra la serina proteasa proteinasa de neutrófilos 3 (PR3) y ANCA dirigidos contra la enzima mieloperoxidasa de los neutrófilos (MPO), que da lugar a un patrón de inmunofluorescencia perinuclear (pANCA). La inmunofluorescencia debe corroborarse con pruebas de antígeno específico para PR3 y MPO.^{2,3}

Las enfermedades que más estrechamente se asocian con ANCA PR3 son la granulomatosis



de Wegener, la poliangeítis microscópica y, en menor grado, el síndrome de Churg-Strauss.⁴ Son varias las vasculitis que no están ligadas a anticuerpos ANCA, que pueden estar presentes en otras entidades, como infecciones, enfermedad inflamatoria intestinal y otras enfermedades del tejido conectivo, pero son negativas para PR3 y MPO. La sensibilidad de los ANCA PR3 para la granulomatosis de Wegener es de 28 a 92% y la especificidad es de 80 a 100%, por lo que es necesario tomar una biopsia para llegar al diagnóstico certero de granulomatosis de Wegener.^{1,2}

Los pacientes que se encuentran con enfermedad activa tienen mayores concentraciones de ANCA que los que están en remisión; sin embargo, los aumentos en las concentraciones de ANCA no se asocian con recaída y sólo 43% de los casos de recaídas en un año tuvieron aumento en las concentraciones de ANCA. Dada la toxicidad del tratamiento, el aumento de ANCAs no debe utilizarse como la única razón para iniciar o aumentar la terapia inmunosupresora.¹ En algunos casos, el tiempo permitirá hacer el diagnóstico porque los ANCAs puede estar negativos y posteriormente hacerse positivos, lo que permite establecer el diagnóstico.

Una de las manifestaciones clínicas que si bien no son específicas, pero se relacionan con algunos tipos de vasculitis son las manifestaciones neurológicas.

Antecedentes

Hasta el descubrimiento de los anticuerpos antineutrófilos del citoplasma (ANCA), se había asumido que la mayor parte de las vasculitis resultaba de los inmunocomplejos antimembrana basal. La determinación de ANCAs no evidencia vasculitis; sin embargo, los ANCA PR3 y ANCA MPO pueden estar presentes en los tejidos afectados por vasculitis, lo que nos acerca a un diagnóstico presuntivo. En la granulomatosis de

Wegener la prevalencia de ANCA PR3 es de 40 a 95% y de ANCA MPO de 5 a 60%, mientras que en el síndrome de Churg-Strauss la prevalencia es, incluso, de 70% para ANCA MPO y ANCA PR3 y de 75% de ANCA MPO en poliangeítis microscópica. Se han determinado otros tipos de ANCA que actúan contra elastasa, lactoferrina, azurodocina, lisozima y otros antígenos y hasta el momento su significado clínico no está claro.^{5,6}

En 1999, Guillevin y colaboradores publicaron el análisis de los hallazgos clínicos y paraclínicos en 85 pacientes con micropoliarteritis, de los que 81 tuvieron biopsia. El cuadro clínico era muy similar al descrito por Savage. El 18% tuvo insuficiencia cardíaca. Se observaron ANCAs en 38 de 51 pacientes; de los que cuatro tuvieron ANCA PR3 y 31, ANCA MPO, tres pacientes tuvieron ambos. El 74% de los pacientes tuvo mejor supervivencia con el tratamiento combinado con glucocorticoides e inmunosupresores en comparación con los pacientes que recibieron monoterapia con glucocorticoides.⁵

En 1931, Kingler describió lo que hoy conocemos como granulomatosis de Wegener. De esa descripción, Wegener describió el caso de un hombre con una forma limítrofe de poliarteritis nodosa por cambios en la vasculatura de la mucosa nasal. Al término del decenio de 1930, Wegener estableció la enfermedad como una entidad meramente alérgica por reacción ante la infección. Posteriormente, Godman y Churg describieron las características de la granulomatosis de Wegener con mayor detalle y concluyeron que era muy similar al síndrome de Churg-Strauss y a la poliarteritis microscópica debido a que compartían la fisiopatología de hipersensibilidad. Durante el mismo año, en un estudio que incluyó 18 pacientes de los que uno recibió durante 19 meses cortisona o corticotropina, Jacob Churg confirmó tres características anatómicas:⁶



1. Lesiones granulomatosas necrosantes en las vías respiratorias superiores e inferiores.
2. Vasculitis generalizada focal necrosante que afecta arterias y venas y siempre está presente en los pulmones.
3. Glomerulonefritis con necrosis y trombosis de las asas capilares que evoluciona como lesión granulomatosa.

Determinaron que el síndrome de Churg-Strauss y la granulomatosis de Wegener eran muy similares, excepto por el predominio de las lesiones necrosantes granulomatosas en las vías respiratorias, la frecuencia y severidad de las lesiones renales y la ausencia o infrecuencia de eosinofilia.

Fauci y Wolff revisaron el caso de 18 pacientes con granulomatosis de Wegener con tratamiento con ciclofosfamida que alteró el pronóstico de morbilidad, mortalidad y de remisión. Los estudios de inmunología de Shilitoe y colaboradores incluyeron pruebas para autoanticuerpos tiroideos, gástricos, suprarrenales, músculo liso, ADN, mitocondrial y reticulares en 10 pacientes que fueron negativas, al igual que las pruebas del factor reumatoide e inmunocomplejos; se sentían seguros para descartar a los inmunocomplejos circulantes como actores importantes en el origen de la granulomatosis de Wegener, así como la búsqueda de infecciones causadas por microorganismos diferentes a *Staphylococcus aureus* como detonante de la enfermedad, contra el que trimetoprim con sulfametoxazol disminuyen la incidencia de recaídas. Los medicamentos como hidralazina, metimazol y propiltiouracilo pueden detonar vasculitis ANCA MPO.⁵

En el decenio de 1980 se determinó, después de varios estudios realizados en más de 100 pacientes, que los ANCA no estaban asociados en 14 pacientes con arteritis de pequeños vasos, distinto a los que padecían poliarteritis. Falk y

Jennette estudiaron a siete pacientes con granulomatosis de Wegener, 35 con glomerulonefritis necrosante idiopática, 11 con nefritis lúpica y 71 con otras lesiones renales y en microscopio con inmunofluorescencia indirecta; encontraron dos patrones diferentes de tinción de ANCAs: tinción difusa granular con acentuación cerca del centro y la otra forma: perinuclear a nuclear, dependiendo del método utilizado para la preparación de los neutrófilos. Con la microscopía electrónica y con pruebas de inmunoensayo enzimático ELISA llegaron a la conclusión de que los ANCAs se encontraron en pacientes con glomerulonefritis necrosante y en medias lunas cuyo cuadro clínico variaba de vasculitis generalizadas a vasculitis limitadas al riñón, mismas que producían dos tipos de anticuerpos: neutrófilos que reaccionaron a mieloperoxidasa (pANCA) e inmunomarcadores citoplasmáticos no reactivos a mieloperoxidasa (cANCA).^{5,6}

Durante los años siguientes, Niles y su grupo, Ludemann, Utecht y Gross identificaron a los ANCAs como enzimas elastinolíticas. Después del tratamiento con prednisolona y ciclofosfamida, los ANCAs se negativizaron por microscopía electrónica y, por el contrario, en pacientes cuya enfermedad estaba en proceso de recaída, las concentraciones de ANCAs se elevaron (por ELISA) justo antes de la exacerbación. Lo anterior probó que la terapia inmunosupresora debe prescribirse cuidadosamente o no modificarse con la sola determinación de ANCAs.⁵

Vasculitis ANCAs negativos

Las vasculitis se pueden clasificar con base en su positividad a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.⁴

Entre las vasculitis con ANCAs negativos están la púrpura de Henoch-Schönlein, la vasculitis crioglobulinémica, la enfermedad de Kawasaki y la arteritis de Takayasu y de la temporal.⁴



Los ANCA típicamente se encuentran positivos en vasculitis como la granulomatosis de Wegener, el síndrome de Churg-Strauss y la poliangeítis microscópica. Sin embargo, se ha reportado que aproximadamente 10% de esas vasculitis no muestran este tipo de anticuerpos.⁴

Esta ausencia de ANCA se ha asociado con vasculitis con afectación de un solo órgano o limitada a una región (por ejemplo, granulomatosis de Wegener con formación de granulomas en el sistema nervioso central o con destrucción del tabique intranasal); sin embargo, no se tiene una causa clara de la ausencia de esos anticuerpos, ni una correlación clínica específica con este tipo de hallazgo.^{4,6}

Características de las neuropatías vasculíticas

La neuropatía vascular se asocia comúnmente con vasculitis sistémica, poliarteritis nodosa o vasculitis reumática. La vasculitis sistémica asociada con neuropatía es una enfermedad de mal pronóstico con supervivencia a cinco años de 37%. La vasculitis también puede aparecer en un solo órgano o sistema, se han reportado casos en la piel, el encéfalo y el sistema nervioso periférico.

Las neuropatías vasculíticas se distinguen por el inicio agudo a subagudo de dolor y déficit motor que resulta de la destrucción inflamatoria de la vasa nervorum y lesión isquémica subsecuente; son comunes en pacientes con vasculitis sistémica primaria y se ven en vasculitis secundarias, como artritis reumatoide, infecciones virales y neuropatías inflamatorias diabéticas.³

La implicación nerviosa periférica de la vasculitis se ha reportado en 60 a 70%. Hace poco la neuropatía radiculopléxica lumbosacra diabética y la neuropatía diabética se clasificaron como neuropatías vasculíticas.³

La vasculitis de arteriolas nerviosas grandes produce déficits sensorimotores, dolor repentino proximal profundo en una extremidad, seguido de dolor quemante y debilidad focal, después de unas semanas se convierte en mononeuropatía múltiple. Un paciente con neuropatía puede padecer muchas neuropatías sobrepuestas que se combinan para producir una neuropatía acentuada distal simétrica o asimétrica.³

Arteritis de células gigantes

Es una vasculitis de grandes vasos, granulomatosa, que afecta las ramas extracraneales de las carótidas. Es la forma más común de vasculitis sistémica reportada hasta ahora. Ocurre casi exclusivamente en personas mayores de 50 años en una relación mujer: hombre de 2:1 y se observa en personas de ascendencia europea. La arteritis de células gigantes puede pensarse con cuatro fenotipos: enfermedad cerebrovascular, polimialgia reumática, enfermedad sistémica inflamatoria y daño de los grandes vasos. Los síntomas más característicos son: cefalea, claudicación de mandíbula o lengua, sensibilidad del cuero cabelludo, pérdida de peso y fiebre. La polimialgia reumática, que se distingue por dolor y rigidez matinal en los músculos proximales de las cinturas escapulares y de la cadera, puede ocurrir de manera aislada, pero también se observa en 40 a 60% de los pacientes con arteritis de células gigantes.¹

Las complicación neurológica de mayor importancia de esta enfermedad es la pérdida de la visión, que puede ocurrir de manera súbita (amaurosis fugaz) y manifestarse en aproximadamente 23% de los pacientes debido a neuropatía óptica isquémica anterior. Esta pérdida de la visión puede ser temporal o permanente, monocular o binocular. Se pueden producir varios tipos de defectos campimétricos según la arteria que se encuentre afectada; por ejemplo, hemianopsia bitemporal por daño de la arteria que irriga el



quiasma óptico. Además, puede haber afectación del tercer nervio craneal con ptosis palpebral y oftalmoparesia. Asimismo, otras manifestaciones neurológicas menos frecuentes son confusión, pérdida de atención, deterioro cognitivo, insomnio, vértigo, disminución o pérdida de la audición, acúfeno, hemianestesia transitoria de la lengua, parálisis lingual y dolor facial.⁷

Las características de la cefalea en este tipo de vasculitis son: unilateral, persistente, con mala respuesta a los analgésicos convencionales, con hiperestesia sobre el territorio de la arteria afectada. Además, son muy representativos el dolor y la claudicación mandibular.⁷

Otro tipo de alteraciones neurológicas son: neuropatía periférica, ataque cerebral isquémico transitorio y evento vascular cerebral isquémico.⁸

La neuropatía periférica puede manifestarse como mononeuropatía o polineuropatía, con afectación principal de las extremidades superiores e inferiores. El nervio que se afecta con más frecuencia es el mediano; sin embargo, pueden afectarse los nervios cubital, radial, tibial y ciático.^{3,8}

La alteración en los parámetros de laboratorio más característica es la gran elevación de la VSG (mayor de 50 mm/h).^{1,8} Otras alteraciones de laboratorio son anemia normocrítica normocrómica y elevación de la PCR. El patrón de referencia es la biopsia de la arteria temporal.⁸

El tratamiento con glucocorticoides alivia rápidamente los síntomas sistémicos y previene las complicaciones visuales: prednisona de 40 a 60 mg/día en dosis inicial durante dos semanas, posteriormente se reduce a 50 mg/día durante cuatro semanas y se termina el tratamiento con 40 mg/día. La polimialgia reumática aislada debe tratarse con 10 a 20 mg/día. Se ha encontrado que la aspirina, 81 mg/día, reduce el riesgo de complicaciones isquémicas craneales y debe

administrarse junto con la prednisona. Los aneurismas aórticos son la complicación tardía más frecuente.^{1,8}

Arteritis de Takayasu

Afecta a la aorta, sus ramas principales y las arterias pulmonares en la vasculitis granulomatosa, lo que resulta en estenosis, oclusión o aneurismas de los vasos en cuestión. Los síntomas sistémicos pueden estar ausentes en 13 a 80% de los pacientes e incluyen fatiga, malestar general, pérdida de peso, sudores nocturnos, fiebre, artralgias y mialgias. Los síntomas se manifiestan en donde se encuentre la lesión vascular primordial, la hipertensión afecta a un alto porcentaje de los pacientes y contribuye a la lesión renal, cardíaca y cerebral.^{1,2}

Las alteraciones neurológicas reportadas son secundarias a la afectación del flujo de las arterias vertebrales y carótidas con lo que pueden generar un evento vascular cerebral isquémico, cefalea, síncope o pérdida de la agudeza visual. Asimismo, pueden sobrevenir aneurismas intracraneales que contribuirían a la cefalea pulsátil de intensidad variable.⁸

Una arteriografía aórtica completa con visualización de todas las principales ramas es importante en todos los pacientes en los que se sospecha arteritis de Takayasu. La actividad de la enfermedad se evalúa típicamente con base en los síntomas y signos, la VSG y nuevos cambios arteriográficos. El tratamiento inicial es con 1 mg/kg/día de prednisona en los primeros uno a tres meses y luego se disminuye paulatinamente la dosis hasta la suspensión durante un periodo de 6 a 12 meses. El tratamiento citotóxico se prescribe principalmente a pacientes que tienen actividad de la enfermedad persistente a pesar del tratamiento con glucocorticoides o en los que los glucocorticoides no pueden disminuirse. El tratamiento recomendado es con metotrexato 15



a 25 mg/semana en combinación con glucocorticoides. La ciclofosfamida debe reservarse para los pacientes con enfermedad grave que no pueden disminuir los glucocorticoides y que no responden, tienen intolerancia o no pueden recibir metotrexato. Las indicaciones más frecuentes de intervención quirúrgica incluyen: hipoperfusión cerebral, hipertensión renovascular, claudicación de extremidades, reparación de aneurismas o insuficiencia valvular. Los pacientes con arteritis de Takayasu tienen baja frecuencia de muerte súbita, con tasa de supervivencia a 15 años de 83%. Las recaídas se han observado en 70 a 96% de los pacientes, con remisión sostenida sólo en 28% de los pacientes.^{1,9,10}

Poliarteritis nodosa

Fue la primera forma descrita de vasculitis sistémica. Los síntomas más frecuentes son: hipertensión, fiebre, síntomas musculoesqueléticos y vasculitis que afecta los nervios, el tubo gastrointestinal, la piel, el corazón y los vasos renales no glomerulares.

Entre 23 y 53% de los pacientes con esta vasculitis padecen alteraciones neurológicas que incluyen encefalopatía y alteraciones focales o multifocales del encéfalo y la médula espinal. La encefalopatía asociada con poliarteritis nodosa causa un rápido deterioro del estado de conciencia con convulsiones. Además, los pacientes pueden padecer neuropatía óptica anterior y posterior (retrobulbar), lo que genera pérdida de la visión indolora. Es común la mononeuropatía múltiple con afectación de las extremidades inferiores, principalmente los nervios ciático, peroneo o tibial.^{2,8}

El patrón de referencia para el diagnóstico es la biopsia arterial, que revela inflamación necrosante que afecta las arterias medianas o pequeñas, con abundantes neutrófilos, cambios fibrinoides e interrupción de la lámina elástica interna. Los pa-

cientes con poliarteritis nodosa cuya vida pelagra, se afecta el sistema gastrointestinal, el corazón o el sistema nervioso central, deben ser tratados con 2 mg/kg/día de ciclofosfamida y glucocorticoides. En los pacientes sin riesgo vital se recomienda la administración sólo de glucocorticoides como tratamiento inicial. Se calcula que la tasa de supervivencia a cinco años de los pacientes tratados con poliarteritis nodosa es de 80%.^{1,11}

Granulomatosis de Wegener

Enfermedad multisistémica caracterizada por enfermedad de las vías respiratorias superiores e inferiores, riñones con evidencia histológica de inflamación de la granulomatosa, vasculitis de los vasos de pequeño a mediano calibre y glomerulonefritis paucimunitaria. Más de 90% de los pacientes con esta enfermedad busca atención médica por padecer un cuadro respiratorio.

Las manifestaciones clínicas por daño del sistema nervioso central incluyen neuropatías de los nervios craneales, principalmente los nervios II, VI y VII; además, se puede cursar con hemiparesia, convulsiones, afasia y defectos campimétricos. Otras alteraciones neurológicas menos frecuentes son enfermedad vascular cerebral isquémica, encefalopatía, meningitis basilar granulomatosa, paquimeningitis y mielitis.^{3,8,12}

El diagnóstico se basa en los resultados de la biopsia con tejidos no renales que demuestra la inflamación granulomatosa y necrosis, con vasculitis granulomatosa o necrosante. Las muestras de biopsia de parénquima pulmonar anormal demuestran cambios de diagnóstico en 91%, mientras que una biopsia de las vías respiratorias superiores es más sencilla y cómoda de tomar, sólo hace el diagnóstico en 21%.¹

El tratamiento de la granulomatosis de Wegener activa y severa es con 2 mg/kg/día con ciclofosfamida en combinación con prednisona a dosis



de 1 mg/kg/día. Después de cuatro semanas de tratamiento, si hay mejoría, la prednisona se disminuye y suspende durante 6 a 12 meses. La ciclofosfamida se prescribe durante tres a seis meses. Posteriormente se da tratamiento de mantenimiento con dos agentes: 20-25 mg/semana de metotrexato o 2 mg/kg/día de azatioprina. En casos de enfermedad activa pero no grave, la combinación de prednisona y 20-25 mg/semana de metotrexato ha sido eficaz. En ausencia de efectos secundarios, el tratamiento de mantenimiento se continúa durante al menos dos años hasta considerar disminuirla y suspenderla. En el contexto de una enfermedad fulminante que amenaza de manera inmediata a la vida, 1 g/día de metilprednisolona durante tres días en combinación con 3 a 4 mg/kg/día de ciclofosfamida durante tres días; después de ese tiempo se reduce a 2 mg/kg/día. La plasmaféresis únicamente está indicada cuando hay evidencia de glomerulonefritis rápidamente progresiva. La ciclofosfamida se asocia con toxicidad, incluida la supresión de la médula ósea, lesión de la vejiga, infertilidad, enfermedades mieloproliferativas y carcinoma de células transicionales de la vejiga. El rituximab está indicado en casos severos de granulomatosis de Wegener y de micropoliarteritis que no remiten con tratamiento glucocorticoide y citotóxico. El tratamiento induce la remisión en 75 a 100%, con recaídas de 50 a 70%.¹

La respuesta terapéutica puede medirse con determinaciones seriadas de VSG, PCR y C-ANCA, que muestran disminución gradual de sus cifras.⁸

Micropoliarteritis

Se distingue por vasculitis necrosante con pocos o sin depósitos inmunológicos que afectan a los vasos pequeños, incluye glomerulonefritis, hemorragia pulmonar, mononeuritis múltiple y fiebre. En 75 a 85% de los pacientes con micropoliarteritis hay MPO-pANCA circulante.⁴ Las biopsias de

tejido pulmonar en presencia de hemorragia pulmonar revelan capilaritis, hemorragia en el espacio alveolar y ausencia de inmunofluorescencia lineal, como se veía en la membrana basal glomerular por anticuerpos (síndrome de Goodpasture). La glomerulonefritis que se reporta es focal y segmentaria, como en la granulomatosis de Wegener. En los pacientes con riesgo vital, el tratamiento debe iniciarse con 2 mg/kg/día de ciclofosfamida y 1 mg/kg/día de prednisona y posteriormente metotrexato o azatioprina para mantenimiento.¹

Síndrome de Churg-Strauss

Es una enfermedad poco frecuente que se distingue por asma, fiebre, eosinofilia y vasculitis sistémica. Se ha descrito con tres fases: una fase prodrómica con rinitis alérgica y asma, una fase que se caracteriza por eosinofilia periférica y de tejidos con infiltrados eosinofílicos y, en última instancia, la enfermedad vascular que puede afectar el sistema nervioso central, los pulmones, el corazón, el tubo gastrointestinal y los riñones. Las características histológicas del síndrome de Churg-Strauss incluyen infiltración eosinofílica del tejido, granuloma extravascular alérgico y vasculitis necrosante de pequeños vasos. La prednisona, 1 mg/kg/día, es eficaz contra muchas manifestaciones del síndrome de Churg-Strauss. A menudo el asma persiste después de la remisión de la vasculitis. Los pacientes con enfermedad potencialmente mortal deben ser tratados con glucocorticoides y 2 mg/kg/día de ciclofosfamida, como ocurriría por granulomatosis de Wegener. El síndrome de Churg-Strauss se distingue por exacerbaciones frecuentes de asma y recaídas de la enfermedad que ocurren en al menos 26%. En esta enfermedad participan anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.^{1,13}

Vasculitis cutánea

Es la manifestación que más comúnmente se encuentra en vasculitis en la práctica clínica.



Las lesiones más comunes consisten en púrpura palpable, aunque también se observan nódulos y lesiones ulcerosas. Hay inflamación de pequeños vasos, que produce leucocitoclasia.² El 70% de los casos sucede como una vasculitis secundaria a la administración de algún fármaco, infección, neoplasia maligna, enfermedad inespecífica del tejido conectivo o como manifestación primaria de vasculitis. Su tratamiento es con glucocorticoides (a dosis no especificada). Los agentes citotóxicos deben reservarse en casos seleccionados en los que los pacientes con enfermedad grave que no responde a otras medidas o cuando los glucocorticoides no pueden reducirse. La ciclofosfamida debe prescribirse rara vez o nunca; se administra para tratar la vasculitis aislada cutánea.¹

Vasculitis crioglobulinémica

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas monoclonales o policlonales precipitables en frío que pueden ocurrir en conjunción con una variedad de enfermedades, que incluyen neoplasias linfoides, infección crónica y enfermedades inflamatorias. Se ha relacionado directamente con infección por virus de hepatitis C.² Las manifestaciones clínicas más frecuentes son púrpura palpable, artritis, debilidad, neuropatía y glomerulonefritis.

Las neuropatías que ocurren se distinguen por ser sensitivas o motoras periféricas o, bien, este déficit puede manifestarse en forma de mononeuropatía múltiple. Otro tipo de complicaciones neurológicas de poca frecuencia son crisis convulsivas, mielopatía, datos de focalización por encefalopatía difusa o evento vascular cerebral isquémico.⁸

El tratamiento es con IFN alfa y rivabirina y, en caso de enfermedad grave que ponga en peligro la vida, se pueden agregar glucocorticoides, ciclofosfamida, azatioprina y metotrexato.¹

Púrpura de Henoch-Schönlein

Es una vasculitis de pequeños vasos que afecta principalmente a los niños. Aunque los adultos pueden padecerla, 75% de los casos ocurre antes de la edad de ocho años. Se manifiesta como una infección de vías respiratorias superiores y tiene cuatro puntos cardinales: púrpura palpable, artritis, glomerulonefritis y daño gastrointestinal. La enfermedad renal, que se distingue por hematuria y proteinuria, se ve en 20 a 50% de los niños afectados, 2 a 5% progresa a etapa terminal de enfermedad renal. Es típicamente una enfermedad de alivio espontáneo que a menudo no requiere tratamiento. Los glucocorticoides pueden disminuir el edema tisular, la artritis, el malestar abdominal y la tasa de invaginación intestinal.¹

Las manifestaciones neurológicas reportadas son: cefalea, encefalopatía, hemorragia intracranial e intraparenquimatosa con datos de focalización según su localización.^{3,8}

Los glucocorticoides en combinación con un agente citotóxico podrían ser benéficos en pacientes con glomerulonefritis activa e insuficiencia renal progresiva.^{1,14}

Enfermedad de Kawasaki

Es la primera causa de enfermedad cardiovascular en niños. El 80% de los niños con enfermedad de Kawasaki tiene menos de cinco años al momento del diagnóstico y los varones son 1.5 veces más afectados que las mujeres. La enfermedad de Kawasaki comienza como una enfermedad febril aguda seguida en uno a tres días por erupción, inyección conjuntival, cambios en la mucosa oral y adenopatía cervical, incluso, en 75%. La fiebre más las cinco características previas hacen el diagnóstico clínico. Los aneurismas aparecen una a cuatro semanas después del inicio de la fiebre y aparecen incluso en 25% de los niños afectados que no reciben inmunoglobulina intravenosa.² La



inmunoglobulina intravenosa, a dosis de 2 g/kg, previene la formación de aneurisma coronario, disminuye la fiebre y reduce la inflamación. Al mismo tiempo se prescribe aspirina, 80 a 100 mg/kg/día. Al momento del diagnóstico debe obtenerse un ecocardiograma y luego a dos, seis y ocho semanas para supervisar la aparición de aneurismas coronarios. Los niños con múltiples aneurismas, aneurismas gigantes, o la obstrucción de las arterias coronarias requieren un estrecho seguimiento con ecografía de control de serie hasta la edad adulta y la posible anticoagulación a largo plazo. La enfermedad de Kawasaki tiene una tasa de mortalidad de 3%. Puede haber recurrencias en 1 a 3% de los pacientes.^{1,15}

Enfermedad de Behçet

Es una enfermedad inflamatoria multisistémica con manifestaciones que pueden afectar las arterias y las venas de todo tamaño. Afecta con más frecuencia a personas de 10 a 35 años de edad.^{1,2}

Se distingue por úlceras recurrentes orales aftosas y por lo menos una de las siguientes: ulceración genital recurrente o lesiones oculares. Entre las manifestaciones más graves están: inflamación gastrointestinal y ulceración, inflamación ocular que puede conducir a ceguera, enfermedad del sistema nervioso central con meningoencefalitis y daño vascular. Las lesiones arteriales o venosas grandes ocurren en 7 a 38% de los pacientes y pueden incluir: trombosis de los vasos y oclusión, así como aneurismas de la arteria pulmonar o periféricas. El tratamiento de la enfermedad Behçet se dirige a las manifestaciones de las enfermedades concomitantes. Las lesiones aftosas y la enfermedad mucocutánea pueden tratarse con glucocorticoides tópicos o intralesionales, dapsona o colchicina. Los pacientes con enfermedad del sistema nervioso central y ocular requieren inmunosupresión agresiva; ciclosporina, azatioprina y clorambucil son los agentes más prescritos. La muerte se produce

en 4% de los pacientes con enfermedad de Behçet, generalmente como resultado de la perforación gastrointestinal, rotura vascular y enfermedad del sistema nervioso central.^{1,16,17}

Angeítis primaria del sistema nervioso central

Es una enfermedad poco común en la que los pacientes tienen vasculitis aislada del sistema nervioso central sin evidencia de vasculitis sistémica, la angeítis granulomatosa del sistema nervioso central (GACNS) representa alrededor de 50% de los casos de poliarteritis del sistema nervioso central y es una enfermedad progresiva que se manifiesta clínicamente con déficits focales neurológicos, dolor de cabeza crónico o alteraciones en la función cortical superior. Más de 90% de los pacientes con angeítis granulomatosa del sistema nervioso central tendrá líquido cefalorraquídeo anormal con pleocitosis mononuclear y aumento de proteínas con concentraciones normales de glucosa. Una arteriografía cerebral puede revelar estenosis y ectasia en incluso 40% de los pacientes. La biopsia de tejido del sistema nervioso central es la modalidad diagnóstica de elección, pero los resultados pueden ser falsamente negativos en incluso 20% de los pacientes. El rendimiento diagnóstico podría ser mayor si se toman las muestras de biopsia de ambas leptomeninges y la corteza subyacente.³ En todos los casos, debe hacerse una búsqueda cuidadosa de los procesos de apariencia similar, que incluyen aterosclerosis, infecciones, neoplasias y cambios inducidos por drogas. Un diagnóstico importante a distinguir desde poliarteritis del sistema nervioso central es el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible, que se caracteriza por dolor de cabeza intenso (cefalea en trueno) de inicio repentino con cambios cerebrovasculares arteriográficos que tienen una apariencia similar a la vasculitis, pero que se normalizan en 12 meses. La angeítis granulomatosa del sistema nervioso central es característicamente un trastorno fatal y progresivo, pero puede responder al tratamiento



con 1 mg/kg/día de prednisona y 2 mg/kg/día de ciclofosfamida.¹

Minagar y colaboradores realizaron un estudio en 2010 para examinar las características clínicas y patológicas de 25 pacientes con vasculitis confinada al sistema nervioso periférico y para determinar el pronóstico y respuesta al tratamiento basado en un estudio retrospectivo. Se realizó biopsia del nervio sural a nivel del maléolo interno a todos los casos estudiados. Con los resultados patológicos y los datos clínicos obtenidos se clasificaron como diagnóstico definitivo, diagnóstico probable o diagnóstico posible de vasculitis. El diagnóstico definitivo se hizo al encontrar evidencia en los vasos de alteración en la pared del vaso asociada con infiltración de células inflamatorias (monocitos o polimorfonucleares) perivasculares o transmural. La alteración de la pared del vaso se identificó encontrando destrucción y desorganización de la muscularis con necrosis fibrinoide, alteración del endotelio, trombosis del lumen o hemorragia en la pared del vaso. La vasculitis probable se diagnosticó en vasos de mediano calibre rodeados de células inflamatorias asociadas con degeneración axonal o evidencia de daño nervioso con células de regeneración aberrantes así como infarto segmentario del vaso. Los resultados obtenidos concluyeron que 19 casos tenían vasculitis definitiva mientras que 6 se clasificaron como probable vasculitis, en los que el nervio sural fue el principal lugar de afección. Se hicieron estudios de inmunofluorescencia en 24 pacientes, que fueron positivos en 22. Los estudios serológicos fueron generalmente negativos, sólo cuatro fueron positivos para anticuerpos antinucleares, dos pacientes fueron positivos en factor reumatoide. Mujeres y hombres fueron afectados sin predisposición de sexo, la edad de presentación media fue de 60 años y todos eran descendientes de europeos; 20 de los 23 pacientes eran autosuficientes. La mayoría tenía un solo cuadro, mientras que 32% tenía antecedente de al menos una recaída

durante el estudio. El grado de discapacidad al inicio de la enfermedad era mayor que cuando ocurrían recaídas. La mitad de los pacientes tenía mononeuritis múltiple, seis asimétrica mixta y ocho neuropatía simétrica. La neuropatía tiende a evolucionar hacia la simetría, por lo que identificar a sujetos asimétricos se explica por reconocerlos de manera más temprana. Todos los pacientes recibieron agentes inmunosupresores. Los corticoesteroides se prescribieron en dosis altas, 12 pacientes los recibieron de manera conjunta con azatioprina o ciclofosfamida.¹⁸

La diferencia clínica más significativa entre vasculitis generalizada y vasculitis confinada al sistema nervioso periférico es el daño del nervio para el pronóstico. La mayoría de los pacientes con vasculitis del sistema nervioso periférico sobrevive y al iniciar el tratamiento muestra alivio de su afectación. El buen pronóstico de la vasculitis del sistema nervioso periférico no se debe a una afectación nerviosa menos severa en comparación con una vasculitis generalizada porque se han encontrado daños más severos que en la vasculitis generalizada.^{18,19}

Una de las características más interesantes es la recuperación de los nervios más dañados durante la fase activa de la enfermedad, esto sugiere que la isquemia del nervio por vasculitis puede producir desmielinización o alteración funcional sin necesariamente provocar daño axonal.¹⁸

La fisiopatología de la vasculitis aún no está clara, pero hay datos que sugieren que es resultado del depósito de inmunocomplejos en la pared de los vasos. Se han encontrado CD8 T y macrófagos en las lesiones vasculares de la neuropatía vascular, esto sugiere que un proceso mediado por células T citotóxicas causa el daño vascular. Es de interés que los vasos dañados son epineurales y no los endoneurales; esto sugiere que un factor circulante, como un anticuerpo o complemento contra un agente neural se acumula alrededor del vaso epineural y provoca la



respuesta inmunitaria. El 87% de los pacientes estudiados tenía evidencia de inmunocomplejos en la pared de los vasos, en contraste con la ausencia de éstos en pacientes sin la afectación.¹⁸

La biopsia de nervio es indispensable para hacer el diagnóstico de vasculitis de nervios del sistema nervioso periférico porque los hallazgos serológicos son inconstantes. Los criterios histopatológicos deben incluir infarto de la pared del vaso y con ese hallazgo se debe iniciar tratamiento inmunosupresor. Esta afectación se debe considerar en cualquier paciente con alteración sensorial progresiva con neuropatía motora.^{18,20}

CONCLUSIÓN

Se comunicó el caso de un paciente de 25 años de edad, sin factores de riesgo para el padecimiento actual. Con base en sus manifestaciones clínicas, la evidencia de laboratorio y el reporte del estudio histopatológico se concluyó que padecía vasculitis clasificada como ANCA's positivos con buena respuesta al tratamiento farmacológico con esteroides.

No se ha aclarado el tipo exacto de vasculitis debido a que las manifestaciones clínicas son sumamente inespecíficas y poco frecuentes; sin embargo, poder clasificarla como ANCA's positivos permite reducir el número de posibilidades diagnósticas entre las que están: granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss y poliangeítis microscópica.

Si bien las vasculitis pueden afectar muchos órganos y sistemas, uno de los que se afecta más característicamente es el sistema nervioso; estas lesiones tienen gran variedad de formas de manifestarse, por lo que el clínico debe estar pendiente para detectar a tiempo su aparición.

REFERENCIAS

- Langford CA. Vasculitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:216-225.
- Ball GV. The history of ANCA associated vasculitis. *Division of Clinical Immunology and Rheumatology, University of Alabama at Birmingham*, 2010;36:439-446.
- Graham K. Vasculitic neuropathies. *Lancet Neurol* 2014;13:67-82.
- Gaffo AL. Diagnostic approach to ANCA-associated vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36:491-506.
- O'Sullivan BP. Pulmonary complications of systemic vasculitides. *Paediatr Respir Rev* 2012;13:37-43.
- Silva F, Cisternas M. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis: advances in pathogenesis and treatment. *Rev Med Chil* 2013;141:765-773.
- González-Gay MA, García-Porrúa C, Llorca J, et al. Visual manifestations of giant cell arteritis. Trends and clinical spectrum in 161 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:283-292.
- Davies L. *Vasculitis confinada al sistema nervioso periférico*. Oxford University Press, 1996;1441-144.
- Maksimowicz-McKinnon K, et al. Takayasu arteritis: what is the long-term prognosis? *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:777-786.
- Numano F, et al. Takayasu's arteritis. *Lancet* 2000;356:1023-1025.
- Lightfoot RW, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990;33:1088-1093.
- Seror R, Mahr A, Ramanoelina J, Pagnoux C, et al. Central nervous system involvement in Wegener granulomatosis. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:54-65.
- Sablé-Fortassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005;143:632-638.
- Mrusek S, Krüger M, Greiner P, Kleinschmidt M, et al. Henoch-Schönlein purpura. *Lancet* 2004;363:1116.
- Dergun M, Kao A, Hauger SB, et al. Familial occurrence of Kawasaki syndrome in North America. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:876-881.
- Graña Gil J, Sánchez Meizoso MO. Criterios diagnósticos y diagnóstico diferencial de la enfermedad de Behçet. *Rev Clin Esp* 2002;202:20-22.
- (No authors listed). Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* 1990;335:1078-1080.
- Minagar A, Fowler M, Harris MK, Jaffe SL. Neurologic presentations of systemic vasculitides. *Neurol Clin* 2010;28:171-184.
- Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, Christianson TJ, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 2007;62:442-451.
- Birnbaum J, Hellmann DB. Primary angiitis of the central nervous system. *Arch Neurol* 2009;66:704-709.

Taponamiento pericárdico idiopático

RESUMEN

La causa de las enfermedades pericárdicas es variada y compleja; el pericardio responde en la mayoría de los casos de manera no muy específica, limitándose generalmente a la inflamación de sus capas y aumento en la producción de fluido pericárdico. Se comunica el caso clínico de una paciente de 73 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial sistémica e hipotiroidismo, quien inició su padecimiento actual una semana previa a su ingreso con un cuadro infeccioso de las vías respiratorias superiores que remitió en dos días sin necesidad de tratamiento. Posteriormente la paciente tuvo disnea de medianos esfuerzos que progresó a disnea de pequeños esfuerzos acompañada de tos no productiva, por lo que acudió a valoración donde se encontraron signos vitales dentro de límites normales, ligera palidez de tegumentos y disminución de los ruidos cardíacos. El electrocardiograma evidenció complejos con voltaje alternante mínimo, la radiografía de tórax reportó cardiomegalia grado I-II por crecimiento global, derrame pleural bilateral de predominio izquierdo y ecocardiograma con derrame pericárdico generalizado que se calculó entre 400 y 500 cc, además de colapso diastólico del ventrículo derecho y colapso sistólico de la aurícula derecha con variaciones significativas de las velocidades de flujos transmitral y transtricuspidéico; en el ciclo respiratorio reportó derrame pericárdico de aproximadamente 1,000 cc con datos de repercusión hemodinámica. La tomografía axial computada comprobó los datos de pericarditis. Se decidió realizar ventana pericárdica y drenaje de derrame pericárdico obteniendo 700 cc de derrame pericárdico hemático oscuro; se realizaron tinciones, biopsia y determinación de anticuerpos sin encontrar la causa del derrame pericárdico.

Palabras clave: taponamiento pericárdico idiopático, enfermedad pericárdica, causas.

Idiopathic pericardial tamponade

ABSTRACT

Etiology of pericardial disease is varied and complex, pericardium responds in most cases not very specific, usually limited to inflammation of the layers and increased production of pericardial fluid. This paper reports the case of a 73-year-old female patient, with hypertension and hypothyroidism who began her current condition a week previous her entering with upper respiratory tract infection that remitted within two days without treatment. Subsequently, patient had dyspnea with moderate exercise progressing to small efforts dyspnea accompanied by nonproductive cough, so patient assisted to assessment, where vital signs were within normal limits, slight pallor of integuments and decreased heart sounds. EKG showed complexes with minimally alternating voltage; thorax radiography reported cardiomegaly grade I-II due to global growth, bilateral pleural effusion of left predominance and echocardiography with pericardial effusion generalized estimated

Ana del Carmen García-González¹
Pamela Orozco-Olguín¹
Jorge Félix-Bullman¹
Federico Rodríguez-Weber²
Enrique Díaz-Greene³

¹ Residentes de Medicina Interna.

² Profesor adjunto de la residencia de Medicina Interna.

³ Profesor titular de la residencia de Medicina Interna. Hospital Ángeles Pedregal. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

Recibido: 20 de enero 2015

Aceptado: 14 de abril 2015

Correspondencia: Dr. Federico Rodríguez Weber
fweber@saludangeles.com

Este artículo debe citarse como

García-González AC, Orozco-Olguín P, Félix-Bullman J, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. Taponamiento pericárdico idiopático. Med Int Méx 2015;31:337-342.

between 400-500 cc, besides diastolic collapse of the right ventricle and systolic collapse of right atrial with significant variations in the rates of transmitral and transtricuspid flow; respiratory cycle echocardiogram reported pericardial effusion of about 1,000 cc with data of hemodynamic impairment. TAC confirmed pericarditis. It was decided to perform a pericardial window and drainage of pericardial effusion obtaining 700 cc of dark hematic pericardial effusion; stains, biopsy, antibodies were sent without finding the cause of pericardial effusion.

Key words: idiopathic pericardial tamponade, pericardial disease, causes.

ANTECEDENTES

El pericardio es una envoltura fibroelástica compuesta de dos capas; una capa visceral y una capa parietal separadas por un espacio virtual llamada la cavidad pericárdica; en sujetos sanos, la cavidad pericárdica contiene cerca de 15 a 50 mL de un ultrafiltrado del plasma. Las enfermedades del pericardio son relativamente frecuentes en la práctica clínica y pueden tener diferentes manifestaciones, ya sea como enfermedad aislada o como parte de un proceso sistémico. Aunque la causa de las enfermedades pericárdicas es variada y compleja, el pericardio responde en la mayoría de los casos de manera no muy específica, limitándose generalmente a inflamación de sus capas y aumento en la producción de fluido pericárdico.¹ La causa del derrame pericárdico varía, incluye infecciones, neoplasias, enfermedad vascular del colágeno, uremia, inflamación del pericardio después de un infarto agudo de miocardio, traumatismo, irradiación y pericarditis idiopática.²

Se comunica el caso clínico de una paciente que tuvo taponamiento pericárdico idiopático; se mencionan las causas más comunes de taponamiento pericárdico, el diagnóstico clínico y hemodinámico.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 73 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial sistémica en tratamiento con irbesartan-amlodipino, hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo con levotiroxina; negó otro antecedente de importancia.

Inició su padecimiento actual una semana previa a su ingreso con un cuadro infeccioso de las vías respiratorias superiores que remitió en dos días sin necesidad de tratamiento. Posteriormente tuvo disnea de medianos esfuerzos que progresó a disnea de pequeños esfuerzos acompañada de tos no productiva, por lo que acudió a valoración donde se encontraron los siguientes signos vitales: presión arterial 119/83 mmHg, frecuencia cardíaca 87 lpm, frecuencia respiratoria 16 rpm, temperatura 36.5°C, SatO₂ 90% con FiO₂ de 21%. A la exploración física sólo se observó ligera palidez de tegumentos y disminución de los ruidos cardíacos.

El electrocardiograma mostró ritmo sinusal, frecuencia cardíaca 83 lpm, aQRS +45, PR 0.16, transición en V3, complejos con voltaje alterno mínimamente; la radiografía de tórax reportó cardiomegalia grado I-II por crecimiento global, derrame pleural bilateral de predominio izquierdo y ecocardiograma con derrame pericárdico

generalizado que se calculó entre 400 y 500 cc con datos de daño hemodinámico manifestado por colapso diastólico del ventrículo derecho y colapso sistólico de la aurícula derecha con variaciones significativas de las velocidades de flujos transmitral y transtricuspídeo en el ciclo respiratorio (Figura 1). Los estudios de laboratorio generales mostraron alargamiento discreto del tiempo de protrombina 19, INR 1.39, PCR 4.69, los demás estudios de laboratorio estaban dentro de los parámetros normales; la paciente se mantuvo en vigilancia y se dio tratamiento con diurético de ASA, con persistencia de los síntomas, por lo que se decidió realizar nuevo ecocardiograma que reportó derrame pericárdico de aproximadamente 1,000 cc con datos de repercusión hemodinámica (Figura 2).

La tomografía axial computada mostró derrame pericárdico a descartar taponamiento cardiaco, adenopatías mediastinales, atelectasias basales bilaterales y derrame pleural bilateral (Figura 3). Por los hallazgos mencionados se realizó ventana pericárdica y drenaje de derrame pericárdico obteniendo 700 cc de derrame pericárdico hemático

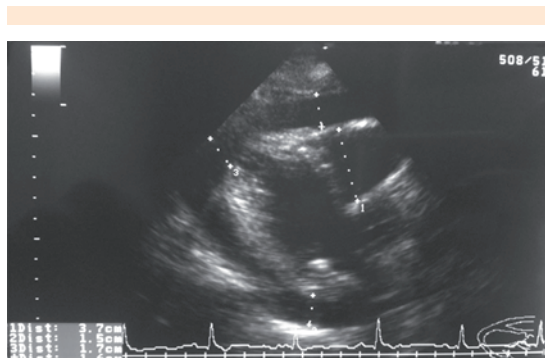


Figura 1. Ecocardiograma en modo bidimensional que muestra derrame pericárdico generalizado que se calcula entre 400 y 500 cc con datos de daño hemodinámico manifestados por colapso diastólico del ventrículo derecho y colapso sistólico de la aurícula derecha con variaciones significativas de las velocidades de flujos transmitral y transtricuspídeo en el ciclo respiratorio.



Figura 2. Ecocardiograma en modo bidimensional que muestra derrame pericárdico de aproximadamente 1,000 cc con datos de repercusión hemodinámica.

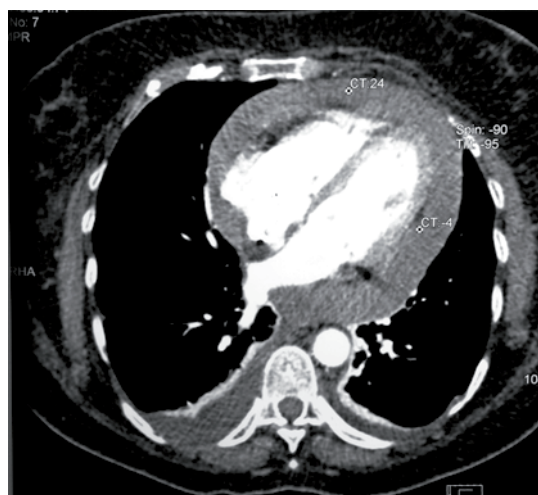


Figura 3. Tomografía axial computada de tórax con derrame pericárdico a descartar taponamiento cardiaco, adenopatías mediastinales, atelectasias basales bilaterales y derrame pleural bilateral.

oscuro, se colocó drenaje retrocardiaco y se envió a estudio de líquido pericárdico con tinción de Gram, BAAR, de Ziel-Neelsen, de KOH, cultivo de gérmenes aerobios y anaerobios negativo.

El resultado de la biopsia de pericardio fue de pericarditis aguda fibrinoide con hiperplasia de

células mesoteliales con tinción de PAS y hierro coloidal negativas; por los resultados negativos de los estudios previos se inició protocolo de estudio con perfil tiroideo, tiroglobulina, antinucleares, anti-ADN nativo, ANCAS y perfil ENA negativo, C3 y C4 normal, ADA en 13.6 (0.24), factor reumatoide negativo y marcadores tumorales, B2 microglobulina, ACE, CA 15-3, Ca 19-9 3.4, AFP dentro de los parámetros normales. Durante su estancia hospitalaria la paciente tuvo hematuria corroborada por examen general de orina; por sospecha de neoplasia de las vías urinarias se realizaron citologías seriadas de orina y citologías de secreción bronquial que fueron negativas; posteriormente se realizó tomografía computada por emisión de positrones con hipermetabolismo de la pleura y el parénquima basal pulmonar derecho sugerente de proceso neumónico sin descartar proceso neoplásico a este nivel con hipermetabolismo difuso de la médula ósea espinal que pudiese representar reacción de la médula a estímulo o enfermedad infiltrativa (Figura 4), con posterior control por tomografía de tórax que evidenció pericardio con grosor máximo de 9 mm sin líquido en su interior, sin encontrar la causa del derrame pericárdico hemático.

DISCUSIÓN

La causa del derrame pericárdico varía, incluye infecciones, neoplasias, enfermedad vascular del colágeno, uremia, inflamación del pericardio después de un infarto agudo de miocardio, traumatismo, irradiación y pericarditis idiopática. La prevalencia de estas causas depende, en gran medida, de la ubicación geográfica, la población de pacientes y protocolo de estudio. El establecimiento de la causa del derrame pericárdico es de importancia para el tratamiento o el pronóstico, especialmente en los casos con obvias implicaciones terapéuticas. Sin embargo, la identificación de su origen es un reto, porque podría basarse en datos inespecíficos, aunque algunos hallazgos clínicos simples son útiles para sugerir una causa probable.³

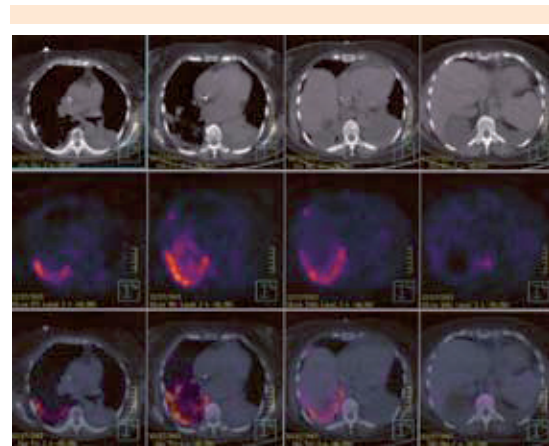


Figura 4. Tomografía axial por emisión de positrones con hipermetabolismo de la pleura y el parénquima basal pulmonar derecho sugerente de proceso neumónico sin descartar proceso neoplásico a este nivel. Hipermetabolismo difuso de la médula ósea espinal que pudiese representar reacción de la médula a estímulo o enfermedad infiltrativa.

Al analizar el caso de la paciente, los signos inflamatorios, como dolor en el tórax característico, roce pericárdico o fiebre, fueron predictivos de pericarditis idiopática aguda, independientemente del tamaño del derrame. Un gran derrame pericárdico, el daño hemodinámico o derrame pleural son más frecuentes en pacientes con tuberculosis o pericarditis maligna que en los pacientes con pericarditis idiopática. Estas diferentes gamas de contextos clínicos son significativos para el diagnóstico, pero no pueden proporcionar el diagnóstico específico. Es más común ver el derrame de tipo hemorrágico en pacientes con pericarditis urémica, bacteriana o posterior a un infarto agudo de miocardio.⁴

En el abordaje inicial de los pacientes en que se sospecha taponamiento pericárdico debe realizarse un electrocardiograma en el que el taponamiento cardíaco típicamente muestra taquicardia sinusal y también puede mostrar ondas de bajo voltaje. Entre los hallazgos típicos se puede observar alternancia eléctrica, que se

distingue por alteraciones latido a latido en el complejo QRS y, en algunos casos, otras ondas electrocardiográficas que reflejan el balanceo del corazón en el líquido pericárdico; ésta es relativamente específica, pero poco sensible para el taponamiento cardiaco; rara vez este fenómeno se ve con grandes derrames pericárdicos.⁵ Como abordaje inicial en esta paciente se realizó electrocardiograma, que mostró ritmo sinusal, frecuencia cardiaca de 83 lpm, aQRS +45, PR 0.16, transición en V3, complejos con voltaje alternante mínimamente. Como seguimiento, se realizó una radiografía de tórax que puede mostrar cardiomegalia cuando el líquido es mayor de 200 cc.⁶ Los signos más característicos de taponamiento en el eco-doppler son cambios respiratorios recíprocos anormales en las dimensiones ventriculares durante el ciclo respiratorio, colapso de aurícula y ventrículo derechos, colapso de la cavidad izquierda, dilatación de la vena cava inferior con ausencia de variaciones respiratorias, variaciones respiratorias exageradas en los flujos mitral, aórtico y tricuspídeo. Los cambios respiratorios recíprocos en las dimensiones ventriculares en el sentido de un aumento exagerado del diámetro ventricular derecho con disminución del diámetro ventricular izquierdo durante la inspiración, con cambios inversos durante la espiración, traducen el llenado competitivo de ambos ventrículos dentro de un espacio pericárdico reducido. Este signo, que se puede apreciar en el ecocardiograma en modo M y en el ecocardiograma bidimensional es, quizá, uno de los signos más específicos de taponamiento.⁷

El taponamiento cardiaco agudo con daño hemodinámico requiere pericardiocentesis urgente o drenaje quirúrgico del fluido pericárdico. Sin embargo, en los pacientes hemodinámicamente estables, el monitoreo hemodinámico seriado por medio de ecocardiografía y el tratamiento de la causa subyacente del taponamiento pueden ser suficientes. Sin embargo, la pericardiocentesis es el medio más

directo para aliviar el taponamiento cardiaco. La pericardiocentesis con catéter percutáneo es el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes, es menos caro y menos invasivo que la cirugía, mientras que permite la medición hemodinámica exacta. El ecocardiograma identifica el sitio óptimo para pericardiocentesis visualizando la localización y distribución del derrame pericárdico.

En pacientes hipotensos, la expansión de volumen con solución salina, sangre, plasma y dextrano puede utilizarse como una medida temporal. La expansión de volumen se ha asociado con incremento en la presión intrapericárdica, presión de aurícula derecha y de ventrículo izquierdo al final de la diástole.

El tratamiento con inotrópicos permanece en controversia en taponamiento cardiaco debido a que la estimulación inotrópica endógena es usualmente máxima en taponamiento. La ventilación mecánica con uso de presión positiva debe evitarse en el taponamiento agudo porque reduce aún más el llenado cardiaco.⁸

El tamaño y la localización del derrame pericárdico y la situación hemodinámica del paciente deben ser integrados cuando se determina el abordaje del taponamiento cardiaco. De hecho, cuando el taponamiento cardiaco es grave y el médico y el paciente están de acuerdo que éste debe ser drenado, las opciones son la aspiración percutánea con aguja (pericardiocentesis) y la pericardiostomía quirúrgica (creación de una ventana pericárdica).

La pericardiocentesis puede realizarse con seguridad si se conocen los criterios definitivos. El paciente debe ser capaz de permanecer inmóvil en posición supina, quizá con la cabecera de la cama elevada a 30 grados. La anticoagulación debe ser corregida o se debe permitir que resuelva con el tiempo si realizar un drenaje no es una urgencia.

La pericardiocentesis puede ser riesgosa o insatisfactoria si no hay suficiente líquido pericárdico para permitir el movimiento cardíaco respiratorio sin perforar el corazón con la aguja, si el derrame se encuentra localizado posteriormente (confinado al saco), o si se localiza demasiado lejos de la piel para permitir el control preciso y la colocación de la aguja en el espacio pericárdico.

En los casos de taponamiento cardíaco en los que la anatomía indica una pericardiostomía quirúrgica, pero la hipotensión severa impide la inducción anestésica y la ventilación con presión positiva, la pericardiocentesis debe realizarse en la sala de operación para aliviar el taponamiento antes de la inducción de la anestesia y el drenaje quirúrgico.⁹

El tratamiento del derrame pericárdico debe dirigirse a su causa tanto como sea posible. En 60% de los casos, el derrame se asocia con una enfermedad conocida y debe darse tratamiento de la misma.

Si la pericardiocentesis no se puede realizar o falla, debe considerarse la creación de la ventana pericárdica (pericardiostomía), ya sea por cirugía convencional o por medio de toracoscopia videoasistida. La pericardiotomía con balón es una alternativa a la creación quirúrgica de una ventana pericárdica, que ha mostrado tener éxito en el marco de enfermedades pericárdicas neoplásicas. La técnica consiste en insertar un catéter único desinflado o catéteres de doble globo en el espacio pericárdico con un abordaje subxifoideo guiado por fluoroscopia o ecocardiografía. Aunque el éxito en la prevención de la recurrencia es de más de 80% de los casos, el estiramiento pericárdico a menudo es doloroso, por lo que se recomienda una adecuada analgesia.

Las complicaciones más graves de la pericardiocentesis son la laceración y la perforación de miocardio y de vasos coronarios. Además,

los pacientes pueden sufrir embolia aérea, neumotórax, arritmias (generalmente bradicardia vasovagal) y punción en la cavidad peritoneal o en un órgano abdominal.

Deben tenerse consideraciones especiales para el tratamiento del derrame pericárdico neoplásico. El derrame pericárdico maligno y el taponamiento cardíaco son complicaciones conocidas de muchas neoplasias avanzadas, como cáncer de mama, de pulmón, linfomas y leucemias. Hay muchas opciones de tratamiento disponibles, que van desde drenaje simple a cirugía torácica. Es esencial que el médico tratante elija un plan de tratamiento en el contexto del estadio del cáncer, pronóstico del paciente, las tasas de éxito y de riesgo de varias modalidades y la experiencia local disponible.¹⁰

REFERENCIAS

1. Imazio M. Contemporary management of pericardial diseases. *Curr Opin Cardiol* 2012;27:308-317.
2. Oh PC, Han SH, Koh KK. Idiopathic pericarditis presenting large hemorrhagic pericardial effusion. *Int J Cardiol* 2014;172:250.
3. Sagrista-Sauleda J, Merce AS, Soler-Soler J. Diagnosis and management of pericardial effusion. *World J Cardiol* 2011;3:135-143.
4. Agner RC, Gallis HA. Pericarditis: differential diagnostic considerations. *Arch Intern Med* 1979;139:407-412.
5. Spodick DH. Acute cardiac tamponade. *N Engl J Med* 2003;349:684.
6. Spodick DH. Acute cardiac tamponade. *N Engl J Med* 2003;349:684.
7. Maisch B, Seferović PM, Ristić AD et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:587-610.
8. Khandaker M, Espinosa R, Nishimura R, Sinak L, et al. Pericardial disease: Diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2010;85:572-593.
9. Schiavone W. Cardiac tamponade: 12 pearls in diagnosis and management. *Cleve Clin J Med* 2013;80:109-116.
10. Imazio M, Yehuda A. Management of pericardial effusion. *Eur Heart J* 2013;34:1186-1197.

Empiema por *Serratia marcescens* en paciente con neumonectomía

RESUMEN

Serratia marcescens es miembro del género *Serratia*, que forma parte de la familia de las enterobacterias. Es un bacilo gramnegativo, móvil y no formador de esporas. *Serratia marcescens* es un patógeno oportunista. Es factor etiológico poco frecuente de infecciones adquiridas en la comunidad, pero ha emergido como un importante patógeno causante de infecciones asociadas con cuidados de la salud. Algunos biotipos de *Serratia marcescens* sintetizan un pigmento rojo no difusible, denominado prodigiosina. Los biotipos que no la producen son más virulentos. Comunicamos el caso de un paciente que padeció empiema secundario a infección por una cepa de *Serratia marcescens* no productora de prodigiosina.

Palabras clave: *Serratia marcescens*, cepa no pigmentada, empiema.

Raúl Carrillo-Esper¹
Carlos Alberto Peña-Pérez¹
Teresa de la Torre-León³
José Martín Meza-Márquez³
Oscar Iván Flores-Rivera³
Adriana Denise Zepeda-Mendoza³

¹Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva.

²Médico adscrito al Servicio de Terapia Intensiva.

³Residentes de Medicina Crítica.
Fundación Clínica Médica Sur.

Empyema due to *Serratia marcescens* in a patient with pneumonectomy

ABSTRACT

Serratia marcescens is a member of the genus *Serratia*, which is part of the family Enterobacteriaceae. It is motile, non-endospore forming Gram-negative rods. *S. marcescens* is an opportunistic pathogen and it is a rare cause of community-acquired infections. It has emerged as an important nosocomial health care-associated pathogen. Some biotypes of *Serratia marcescens* produce the non-diffusible red pigment prodigiosin. The non-pigmented biotypes are more virulent. We report the case of a patient who developed empyema with non-pigmented strain of *Serratia marcescens*.

Key words: *Serratia marcescens*, non-pigmented strain, empyema.

Recibido: 27 de enero 2015

Aceptado: 14 de abril 2015

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper
Unidad de Terapia Intensiva
Fundación Clínica Médica Sur
Puente de Piedra 150
14050 México, DF
revistacma95@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Carrillo-Esper R, Peña-Pérez CA, De la Torre-León T, Meza-Márquez JM y col. Empiema por *Serratia marcescens* en paciente con neumonectomía. Med Int Méx 2015;31:343-346.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 60 años de edad, con el antecedente de adenocarcinoma neuroendocrino de pulmón izquierdo de cuatro años de diagnóstico, tratado con quimioterapia-radioterapia, neumonectomía izquierda y linfadenectomía.

Ingresó a la unidad de cuidados intensivos con un cuadro de insuficiencia respiratoria tipo 1, insuficiencia cardíaca descompensada secundaria a inhibidores de tirosin cinasa, derrame pericárdico y sepsis. Durante su estancia en la unidad de terapia intensiva continuó con datos de respuesta inflamatoria sistémica; la broncoscopia mostró fístula del muñón bronquial izquierdo. La tomografía simple de tórax evidenció una imagen compatible con empiema en el hemitórax izquierdo (Figura 1). Como abordaje terapéutico se practicó toracoscopia sin lograr el adecuado drenaje del empiema, por lo que se realizó toracotomía, drenaje, lavado y empaquetamiento de cavidad en el hemitórax izquierdo. En el líquido de empiema desarrolló *Serratia marcescens* (Figura 2). Con el diagnóstico de fístula broncoopleural y empiema se inició tratamiento con piperacilina-tazobactam.

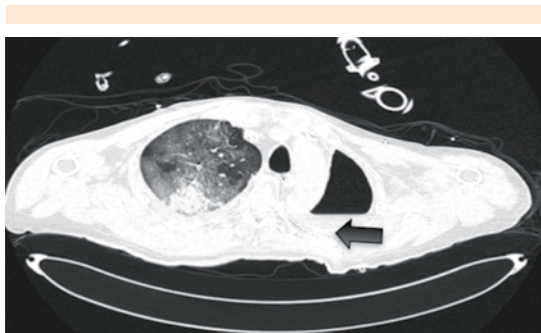


Figura 1. Tomografía computada en donde se observa área de neumonectomía de pulmón izquierdo con empiema secundario (flecha).

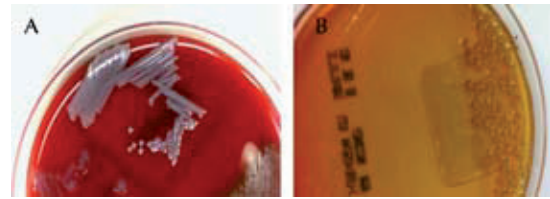


Figura 2. Cultivos en donde se observa desarrollo de colonias de *Serratia marcescens* no productora de prodigiosina. **A.** Agar MacConkey. **B.** Agar XLD.

DISCUSIÓN

En el año 332 aC, Alejandro Magno salió de la capital de Macedonia con la idea de conquistar Asia; había sido una sucesión de victorias sin contratiempos, era el turno de conquistar a la magnífica ciudad de Tiro. Las tropas de Alejandro Magno llevaban varios meses asediando la ciudad; esta situación agotaba la resistencia de Alejandro y la de sus soldados, ocurrió un suceso excepcional que contribuyó a cambiar el curso de los acontecimientos: "...en el momento de cortar un pan unos soldados observaron que brotaban gotas de sangre, el rey se asustó y Aristandro, el más avezado de los adivinos, proclamó que era un buen augurio ya que la sangre fluía de dentro hacia fuera y anunciaba la victoria sobre la ciudad sitiada".¹ Probablemente este hecho trata de la primera referencia de la contaminación debida a *S. marcescens*.¹

Este bacilo ha tenido varios nombres: *Chromobacterium prodigiosum*, *Bacillus prodigiosus*, *Prodigiosus erythrobaillus*, *Salmonella marcescens*, *Salmonella prodigiosa*.² En 1958 se llegó al acuerdo de utilizar el nombre *S. marcescens*,³ bacilo gramnegativo, aerobio, móvil, de la familia Enterobacteriaceae; es una bacteria saprófita, porque tiene amplia distribución en el medio ambiente, su hábitat natural es el suelo y el agua, pero se puede encontrar en cañerías, agua estancada y en algunos insumos hospitalarios, como los jabones líquidos, antisépticos,

broncoscopios y ventiladores.^{2,3} El potencial de *S. marcescens* de utilizar una amplia gama de nutrientes se expresa claramente por su capacidad para sobrevivir y crecer en condiciones extremas (desinfectante, antisépticos, agua destilada); la tasa de supervivencia se incrementa en condiciones anaerobias.⁴ *S. marcescens* es un patógeno oportunista causante de gran número de infecciones nosocomiales, debido a su virulencia determinada por su capacidad de adherirse a la superficie celular. Una de las características de este bacilo es la producción de un pigmento llamado prodigiosina que forma parte de una familia de pigmentos rojos naturales que se distinguen por un esqueleto común de pirrolilpirrometano.^{1,4} Estos biotipos pigmentados se encuentran en ambientes naturales, pero también existen biotipos que no generan pigmentos y que son muy frecuentes en el ámbito hospitalario.^{1,4} La principal diferencia entre las cepas pigmentadoras y las no pigmentadoras es el bloqueo de la síntesis de 2-metil-3-amilpirrol o 4-metoxi-2,2bipirrol-5-carboxaldehído, que son componentes esenciales en la ruta biosintética de prodigiosina. Las cepas no pigmentadas de *S. marcescens* son generalmente más resistentes a los antibióticos que las cepas pigmentadas porque a menudo albergan plásmidos de resistencia.^{1,4,5,8}

Las infecciones en humanos causadas por especies de *S. marcescens* representan un porcentaje relativamente bajo, pero en las unidades de cuidados intensivos representan 2% de todas sus infecciones intrahospitalarias.⁷ En los últimos 60 años se ha convertido en un agente de gran relevancia clínica, responsable de brotes nosocomiales, provocando gran diversidad de infecciones, como neumonía, de las vías urinarias, de heridas quirúrgicas, meningitis, endocarditis y sepsis.^{6,7}

La infección más común en las vías respiratorias es la neumonía, que generalmente afecta a inmu-

nodeprimidos o con ventilación mecánica y se distinguen dos componentes histopatológicos:⁹

1. Neumonía hemorrágica aguda con microabscesos.
2. Neumonitis difusa con exudados de fibrina intraalveolares y hemorragia pulmonar.¹⁰

Si bien la forma de manifestación de las infecciones del tracto bronquioloalveolar es la neumonía, nuestro paciente padeció posterior al tratamiento quirúrgico del adenocarcinoma neuroendocrino un empiema posneumonectomía que ocurre en 5% de los pacientes sometidos a neumonectomía, más comúnmente del lado izquierdo que en el derecho. En 80% de los casos ocurre una fístula broncopleurales, como el cuadro que padeció nuestro paciente.^{9,10}

El tratamiento de este padecimiento incluye la prevención del proceso infeccioso en el perioperatorio, el cierre meticuloso a nivel bronquial y el uso de colgajos vascularizados para reforzar el muñón bronquial.¹¹

El tratamiento de esta complicación requiere broncoscopia flexible para determinar la extensión del empiema y posteriormente realizar el drenaje del mismo de primera intención con toracostomía y colocación de sonda endopleural; cuando el cuadro no se alivia con esta maniobra, se procede al tratamiento quirúrgico con toracotomía abierta, al mismo tiempo se debe tratar la sepsis, sepsis grave o choque séptico, de acuerdo con la Campaña para Incrementar la Supervivencia en Sepsis.^{11,12} Nuestro paciente padeció *S. marcescens* en el cultivo del empiema. El tratamiento médico se complica por la resistencia emergente de muchas cepas de *S. marcescens* a diversos antibióticos; se debe iniciar el tratamiento antimicrobiano dirigido tomando en cuenta el desarrollo de *S. marcescens* y debemos tomar en consideración los factores de riesgo porque son

esenciales para determinar la directriz del tratamiento y, como consecuencia, disminuir la tasa de mortalidad.¹¹⁻¹³ El tratamiento antimicrobiano de primera línea debe dirigirse contra bacilos gramnegativos y *S. marcescens*. Debemos tomar en cuenta la resistencia que esta bacteria llega a producir, por lo que es fundamental iniciar un tratamiento antimicrobiano combinado con carbapenémico más una fluoroquinolona respiratoria o un aminoglucósido.^{14,15}

Las intervenciones quirúrgicas para obliterar el espacio del empiema residual tienen éxito en 80% e implican rehacer el muñón bronquial con transposición de colgajos vascularizados. Una tercera parte de los casos de fístula broncopleural cierra de manera espontánea y la mortalidad por empiema posneumectomía, con o sin fístula broncopleural, es de 23 a 50%. La mortalidad de la intervención quirúrgica es de 10% y se considera el patrón de referencia para el tratamiento del empiema posneumectomía con fístula broncopleural asociada, si no existe alguna otra condición que contraindique su realización.^{12,13,16}

CONCLUSIÓN

La infección por *S. marcescens* no productora de prodigiosina es causa poco frecuente de empiema posneumectomía, en especial en enfermos inmunosuprimidos, entidad de la que existen pocos reportes en la bibliografía.

REFERENCIAS

1. Benett J. Seeing Red: The story of prodigiosin. *Adv Appl Microbiol* 2000;47:1-32.
2. Hejazi F, Falkiner R. *Serratia marcescens*. *J Med Microbiol* 1997;46:903-912.
3. Mahlen S. *Serratia* infections: from military experiments to current practice. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:755-791.
4. Carbonell GV, Della Colleta HHM, Yano T, Darini ALC, et al. Clinical relevance and virulence factors of *Serratia marcescens*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000;28:143-149.
5. Deodhar LP, Tendolkar UM. Nosocomial infections due to *Serratia marcescens*. *J Postgrad Med* 1984;30:89-90.
6. Bhujwala RA, Srinivas, Dutta S. Epidemiological study of *Serratia marcescens* infection in a hospital. *Indian J Med Res* 1983;78:29-36.
7. Kirschke DL, Jones MT, Craig A, Chu P, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens* contamination associated with a manufacturing defect in bronchoscopes. *N Engl J Med* 2003;348:214-220.
8. Priyamvada R, Nishat H, Grover K. Non-pigmented strain of *Serratia marcescens*: an unusual pathogen causing pulmonary infection in a patient with malignancy. *J Clin Diagn Res* 2014;6:5-6.
9. Van der Sar-van der Brugge, Arend SM, Bernards AT, Berbee GA, et al. Risk factors for acquisition of *Serratia marcescens* in a surgical intensive care unit. *J Hosp Infect* 1999;41:4:291-299.
10. Rastogi V, Purohit P, Peters BP, Nirwan PS. Pulmonary infection with *Serratia marcescens*. *Indian J Med Microbiol* 2002;20:167-168.
11. Sharma R, Sharma B, Sinha P, Rishi S. Empyema thoracic caused by *Serratia marcescens* in a 2-year old child. *Indian J Med Sci* 2006;60:387-388.
12. Zilberstein BS, Smith NL, Giwa L, Koornick AR, et al. Delayed *Serratia* empyema post pneumonectomy treated with thoracoplasty and muscle flap. *Presse Med* 1967;75:466-468.
13. Ulu-Kilic A, Parkan O, Ersoy S, Koc D, et al. Outbreak of postoperative empyema caused by *Serratia marcescens* in a thoracic surgery unit. *J Hosp Infect* 2013;85:226-229.
14. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
15. Dhawan B, Bonnet R, Shukla NK, Mathur P, et al. Infection with an extended-spectrum b-lactamase producing strain of *Serratia marcescens* following tongue reconstruction. *J Clin Microbiol* 2003;41:2233-2234.
16. Khanna A, Khanna M, Aggarwal A. *Serratia marcescens*. A rare opportunistic nosocomial pathogen and measures to limit its spread in hospitalized patients. *J Clin Diagn Res* 2013;7:243-246.



Pericarditis y mediastinitis infecciosa secundaria a infección por VIH

RESUMEN

En 1992 se realizó el primer reporte de mediastinitis en pacientes adictos a heroína infectados con VIH, así como múltiples infecciones concomitantes. Después de este informe ha habido pocos casos en los que este cuadro clínico haya afectado a un solo paciente. Se comunica el caso de un paciente de 34 años de edad, que acudió al Hospital Regional Presidente Juárez, Oaxaca, con antecedente de diarrea crónica que no respondía al tratamiento. Posteriormente fue hospitalizado en diversas ocasiones por infección respiratoria aguda, por lo que requirió tratamiento antimicrobiano y antiviral contra infecciones oportunistas. En una subsecuente hospitalización se diagnosticó pericarditis infecciosa y mediastinitis. Las pruebas diagnósticas confirmaron la infección por VIH. El paciente tuvo diversas complicaciones cardiacas como consecuencia de las múltiples infecciones oportunistas. El tratamiento farmacológico y quirúrgico oportuno y el constante monitoreo cardiológico permitieron la recuperación y supervivencia de este paciente.

Palabras clave: VIH, pericarditis, mediastinitis infecciosa, cardiología.

Gabriela Vicente-Flores¹
María Isabel Azcona-Cruz³
Ribani Ramírez y Ayala⁴
Sonia Jiménez-González²

¹ Médico internista, Coordinación de Medicina Interna.

² Médico cardiólogo adscrito al servicio de Medicina Interna.

Hospital Regional Presidente Juárez, ISSSTE, Oaxaca.
³ Doctora en Ciencias, Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca (UABJO).

⁴ Maestra en Ciencias, Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad Regional del Sureste (URSE).

Pericarditis and infectious mediastinitis secondary to HIV-infection

ABSTRACT

In 1992 it was made the first report of mediastinitis in HIV-positive heroin addicts, as other concomitant infections. But after this report, few cases mention this clinical complication in a single patient. This paper reports the case of a 34-year-old man who assisted to the Regional Hospital Presidente Juárez, Oaxaca, Mexico, with a history of chronic diarrhea without treatment response. Later, this patient was hospitalized because an acute respiratory infection, needing antimicrobial and antiviral treatment as consequence of opportunistic infections. Subsequent hospitalization occurred and infectious pericarditis and mediastinitis were diagnosed. Diagnostic tests confirmed HIV infection. Patient presented several cardiac complications as consequence of multiple infections. Opportune pharmacological and surgical treatment and constant cardiac monitoring allowed the recovery and survival of this patient.

Key words: HIV, pericarditis, infectious mediastinitis, cardiology.

Recibido: 23 de febrero 2015

Aceptado: 14 de abril 2015

Correspondencia: Dra. Gabriela Vicente Flores
Hospital Regional Presidente Juárez
Dr. Gerardo Varela 617
68040 Oaxaca de Juárez, Oaxaca, México
Investigacion.issste@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Vicente-Flores G, Azcona-Cruz MI, Ramírez y Ayala R, Jiménez-González S. Pericarditis y mediastinitis infecciosa secundaria a infección por VIH. Med Int Méx 2015;31:347-350.



ANTECEDENTES

La Unión de Programas Nacionales en VIH-SIDA (UNADIS por sus siglas en inglés) estima que alrededor de 34 millones de personas vivían infectadas con VIH a finales de 2011, que representa 0.8% de población adulta en todo el mundo, con edades de 15 a 49 años, según el país y la región de estudio.¹⁻³

De las complicaciones que se han asociado con infecciones por VIH están la miocarditis, endocarditis, cardiopatía dilatada y efusiones pericárdicas.⁴ Las manifestaciones clínicas pueden variar y dependen de la progresión de la infección con VIH, el grado de inmunodeficiencia y la administración de tratamientos farmacológicos contra el virus, las infecciones oportunistas y neoplasias. La prevalencia de las manifestaciones cardiacas varía entre 28 y 73%.⁵ La efusión pericárdica es la manifestación cardiaca más común y es un signo negativo de evolución de la enfermedad. Es un signo independiente de mortalidad y no tiene correlación con el conteo de linfocitos CD4⁺. A pesar de que muchos pacientes con VIH y con efusiones son asintomáticos, la tasa de mortalidad es mayor (62%) en los que tuvieron efusión cardiaca que en los que no la tuvieron (7%).⁶ Los pacientes con VIH pueden tener mayor riesgo de otras afecciones cardiacas y cerebrovasculares, como embolias, isquemia cardiaca e infarto de miocardio, entre otras.^{6,7}

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 34 años de edad, admitido en el Hospital Regional Presidente Juárez, Oaxaca, en mayo de 2013. Era originario y residente de la ciudad de Oaxaca, con escolaridad media superior trunca y ocupación laboral de intendencia. El paciente refirió el antecedente de síndrome diarreico y pérdida de peso durante los últimos seis meses. En su expediente clínico se mencionaba tener predisposición a

padecer diabetes mellitus tipo 2, conductas de alcoholismo y tos crónica. De manera importante, negó conductas sexuales de riesgo. Las pruebas diagnósticas confirmaron una infección amibiana y criptosporidiosis, que se trataron con nitozoxanida y antibióticos PSRP. A pesar del tratamiento, el paciente sufrió hiporexia asociada con la infección, que conllevó a un grado de desnutrición moderada. Después de dos meses el paciente manifestó dificultad respiratoria y un mes después fue hospitalizado al tener fiebre, deterioro evidente de la salud y pérdida importante de peso, así como infección respiratoria aguda. Nuevamente tuvo un cuadro diarreico y candidiasis bucal. Los signos y síntomas anteriores sugirieron infección por VIH.

Además, el paciente tuvo plétora yugular, taquicardia e inestabilidad hemodinámica, así como ruidos cardiacos. El electrocardiograma reveló complejos de alto voltaje y signos de pericarditis. A través de una ecocardiografía se confirmó efusión pericárdica con volumen de 1,500 cc de líquido pericárdico. La pericardiocentesis evidenció material purulento y fue necesario repetirla en dos ocasiones subsecuentes. Debido al evidente proceso infeccioso, se administró tratamiento antimicrobiano con carbapenem (ertapenem), antifúngico y tratamiento contra microorganismos anaerobios. La tomografía computada evidenció crecimiento mediastinal anterior y acumulación de gas (Figuras 1 y 2), así como panbronquiolitis.

Con base en el cuadro clínico del paciente y con el apoyo de imágenes diagnósticas, se realizó una pericardiectomía anterior seguida de un lavado pleural y mediastinal, así como la colocación de sondas endopleurales. El paciente fue ingresado a la unidad de terapia intensiva, fue asistido con ventilación mecánica e infusiones ionotrópicas. Se complementaron los cuidados del paciente con tratamiento antibiótico con tigeciclina, porque se confirmaron infecciones

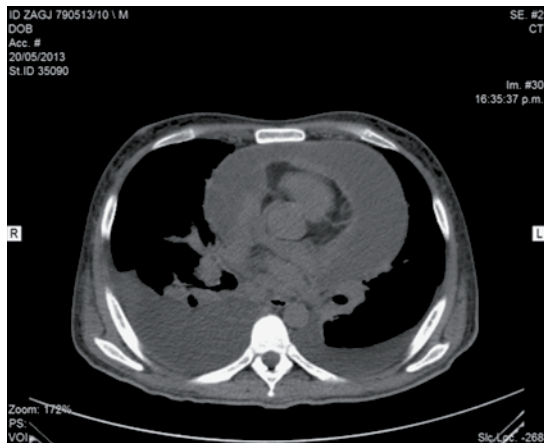


Figura 1. Tomografía axial computada de tórax, se identifica derrame pleural bilateral de predominio derecho y derrame pericárdico.



Figura 2. Imagen en el plano sagital, se observa el derrame pericárdico.

por *Staphylococcus* sp hemolítico y *Streptococcus*, contenidos en el líquido pericárdico. A su vez, los resultados obtenidos por la técnica de PCR confirmaron infecciones por citomegalovirus y Epstein-Barr, que fueron tratadas con valganciclovir.

Después de cinco días el paciente fue ingresado al área de Medicina Interna, necesitando drenaje a través sondas y equipo de asistencia respiratoria. Se comprobó la infección oportunista por *Nocardia* sp en la zona donde se realizó la cirugía y donde se localizaba la sonda endopleural. Esta infección se trató con tripetoprim-sulfametoxazol. Una vez que se confirmó la infección por VIH a través de Western blot, se inició tratamiento antirretroviral. Debido al daño ocasionado por los procedimientos y tratamientos administrados, el paciente requirió fisioterapia pulmonar y tratamiento complementario con carbapenem (imipenem). Posteriormente, las sondas endopleurales se retiraron. Una vez que el paciente tuvo mejoría notoria, se dio de alta.

DISCUSIÓN

En este caso notamos diversas complicaciones en un paciente con infección por VIH no diagnosticada, como la efusión pericárdica y la mediastinitis. En los casos publicados con un panorama similar, la mediastinitis estaba acompañada de un proceso infeccioso con material purulento ocasionado por *S. aureus*.⁸ Las efusiones pericárdicas asociadas con infecciones por *S. aureus* son las más frecuentes, en algunos casos conllevan a la formación de taponamientos cardiacos.⁹ El caso del paciente que aquí se reporta tuvo esta infección junto con estreptococo. A su vez, se conoce la participación de *Nocardia* sp como agente infeccioso oportunista en individuos inmunodeprimidos, generalmente asociado con infecciones pulmonares,¹⁰ mientras que en este caso la infección se observó en la endopleura. Un factor importante de la evolución del paciente fue el consumo de alcohol previo a su diagnóstico. Los individuos con VIH que consumen alcohol de manera constante (tres a cuatro veces por semana) tienen un conteo incluso dos veces menor de linfocitos CD4⁺,^{11,12} respecto de los individuos infectados que no lo hacen. A pesar de la severa complejidad de la respuesta



de este paciente infectado con VIH, recibió la atención médica especializada necesaria para superar este episodio que le permitió recibir el posterior seguimiento que ofrece la institución a pacientes con VIH.

CONCLUSIÓN

El caso clínico corresponde a un cuadro muy particular entre lo reportado acerca de pacientes con VIH. Se han publicado pocos casos acerca de las múltiples infecciones a las que son susceptibles estos pacientes, sobre todo en relación con eventos cardíacos en los que ocurre una excelente recuperación. Este reporte busca ampliar el conocimiento que se tiene en esta área y documentar este caso, que resulta importante en su tipo.

REFERENCIAS

1. Barbaro G. Cardiovascular manifestations of HIV infection. *J Royal Soc Med* 2001;94:384-390.
2. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2012.
3. Lind A, Reinsch N, Neuhaus K, Esser S, et al. Pericardial effusion of HIV-infected patients? Results of a prospective multicenter cohort study in the era of antiretroviral therapy. *Eur J Med Res* 2011;16:480-483.
4. Eisenberg MJ, Gordon AS, Schiller NB. HIV-associated pericardial effusions. *Chest* 1992;102:956-958.
5. Khunnawat C, Mukerji S, Havlichek DJr., Touma R, Abela GS. Cardiovascular manifestations in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Cardiol* 2008;102:635-642.
6. Restrepo CS, Diethelm L, Lemos JA, Velasquez E, et al. Cardiovascular complications of human immunodeficiency virus infection. *Radiographics* 2006;26:213-231.
7. D'Arminio A, Sabin CA, Phillips AN, Reiss P, et al. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS* 2004;18:1811-1817.
8. Dreyfuss D, Djedaini K, Bidault-Lapomme C, Coste F. Non-traumatic acute anterior mediastinitis in two HIV-positive heroin addicts. *Chest* 1992;101:583-585.
9. Gowda RM, Khan IA, Mehta NJ, Gowda MR, et al. Cardiac tamponade in patients with human immunodeficiency virus disease. *Angiology* 2003;54:469-474.
10. Das AK, Nandy S, Dudeja M, Tiwari R, Alam S. The incidence of nocardiosis at pulmonary and extra-pulmonary sites. *JCDR* 2013;7:1427-1429.
11. McCance-Katz EF, Lum PJ, Beatty G, Gruber VA, et al. Untreated HIV infection is associated with higher blood alcohol levels. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 60:282-288.
12. Imazio M, Adler Y. Management of pericardial effusion. *Eur Heart J* 2013;34:1186-1197.

Ketorolaco SUPRADOL®

Suprime el dolor

Cuando es apremiante
suprimir el dolor...

SUPRADOL® Ketorolaco trometamina. Tabletas sublinguales, inyectable, Gel. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULA-
CIÓN: Cada tableta contiene: Ketorolaco trometamina 10 mg. Excipiente csp 1 tableta. Cada tableta sublingual contiene:
Ketorolaco trometamina 20 mg. Excipiente csp 1 tableta. Cada ampolla con solución inyectable contiene: Ketorolaco trometamina 30 mg. Excipiente csp 1 mL. Cada ampolla con solución inyectable contiene: Ketorolaco trometamina 60 mg. Excipiente csp 2 mL. Cada jeringa prellenada contiene: Ketorolaco trometamina 30 mg. Excipiente csp 1 mL. Gel con 100 mg/ml. gel con-
tienes: Ketorolaco trometamina 2 g. Excipiente 200 g. El Ketorolaco trometamina pertenece al grupo de fármacos anti-
inflamatorios no esteroideos. Su nombre químico es: ácido (+)-S-benzil-2, 3-dihidro-1H-pirrolidino-1-carboxílico, 2-ciano-2-(hidroximetil)-, 3-propanol. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Analgesia no narcótica. **SUPRADOL®** tabletas, tabletas
sublinguales y solución inyectable está indicado para el tratamiento del dolor agudo a corto plazo. **SUPRADOL®** Gel, anal-
gesia antiinflamatoria de aplicación tópica para el tratamiento de dolores musculares, articulares y post-traumáticos. Es
eficaz en el tratamiento de traumatismos de tejidos blandos, como equimosis, torceduras, bursitis, tendinitis, epicondritis, sín-
dromes y espondilitis de articulaciones superficiales (dedos, rodilla, tobillo). **CONTRAINDICACIONES:** Antecedentes de hipersensi-
bilidad a ketorolaco, ácido acetilsalicílico o otros AINES. Antecedentes de úlcera, perforación o sangrado gastrointestinal. No debe
ser utilizado en pacientes con síndrome de poliposis nasal, angioedema y broncoespasmo secundarios al uso de ácido acetil-
salicílico, ni ante úlcera péptica activa. No se debe administrar en niños en el postoperatorio de amigdalectomía. No se reco-
mienda en analgesia obstétrica. No debe ser aplicado en o cerca de los ojos, mucosas o heridas abiertas. **PRECAUCIONES
GENERALES:** Ketorolaco puede ser causa de úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y/o perforación. Debido al efecto
de inhibición de la síntesis de prostaglandinas ketorolaco puede causar una reducción del flujo renal que comprometa la función
renal, en particular en pacientes con daño renal preexistente. Se deberá tener precaución en pacientes con antecedentes de
enfermedad alérgica ya que se han reportado reacciones anafilácticas con la administración de ketorolaco. Asimismo se ha
reportado la presentación de reacciones anafilácticas y anafiláticas en sujetos sin antecedentes de atopía. Ketorolaco inhibe
la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado; aunque al término del ácido acetilsalicílico la función plaque-
taria vuelve a ser normal 24 a 48 horas después de suspender el tratamiento. Aunque no se ha demostrado interacción entre
ketorolaco y heparina o warfarina, ketorolaco se deberá utilizar con precaución extrema en este caso y se deberá realizar
seguimiento estrecho del paciente. El médico deberá tener presente el riesgo de hemorragia o hematoma postquirúrgico
durante el uso de ketorolaco, así como de cualquier otro AINE. No se deberá administrar ketorolaco a pacientes que estén reci-
biendo otro AINE por el riesgo acumulativo de las reacciones adversas características de estos fármacos. Ketorolaco se deberá
administrar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial u otros padecimientos cardiovascu-
lares, ya que se han descrito casos de retención de líquidos y edema con la administración de ketorolaco. Se deberá realizar
ajuste de la dosis en pacientes >65 años, en sujetos con peso menor de 50 kg y en pacientes con elevación de creatinina sérica.
En estos casos, la dosis total diaria no deberá exceder 60 mg. La capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria
puede verse afectada en los individuos tratados con ketorolaco, debido a la presentación de somnolencia, mareo, vértigo,
depresión e insomnio; por lo que se deberán extremar las precauciones cuando se realicen actividades que exijan atención.
Ketorolaco puede potenciar la toxicidad asociada al tratamiento con metotrexato. Probenecid altera la farmacocinética de
ketorolaco. **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** No se recomienda su uso
durante el embarazo, el trabajo de parto o el parto. Tampoco durante la lactancia. **SUPRADOL®** Gel no debe ser aplicado en
o cerca de los ojos, mucosas o heridas abiertas. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** La incidencia de eventos adversos aso-
ciados al uso de AINES disminuye de 50 a 10%, cuando se utilizan durante períodos cortos. Con el uso de ketorolaco, las re-
acciones secundarias son poco frecuentes: cefalea, náusea, sangrado gastrointestinal, sangrado rectal, melena, miosis, dispepsia,
dolor gastrointestinal, diarrea, constipación, inflamación, secreción de la glándula de la defecación hepática, edematosa, vómito, gastritis,
eructos, edema, eritema, erupción, aumento de peso, rubor, púrpura, hematomas, púrpura, somnolencia, mareo, cefalea,
sorderación, boquera, náuseas, parosmia, pesadillas, pesadillas, depresión, ansiedad, sed excesiva, insomnio, irritabilidad para
concentrarse, insomnio, estimulación, vértigo, disosia, como incremento en la frecuencia urinaria, anguria, hematuria, prurito,
urticario, rash, anomalías del gusto y de la vista, irritación. Aunque raramente, también se han observado como reacciones
adversas: insuficiencia renal aguda, dolor en el flexor con o sin hematuria y/o exzema, hiponatremia, hipercalemia,
síndrome urémico hemolítico, relación urinaria, reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia, broncoespasmo, edema laríngeo,
hipertensión, rubor, rash, hepatitis, ictericia colestática, insuficiencia hepática, síndrome de Lylel, síndrome de Stevens Johnson,
dermatitis exfoliativa, rash maculopapular, sangrado de herida postquirúrgica, trombocitopenia, epistaxis, convulsiones,
sueños anormales, alteraciones, hipersensibilidad, pérdida de la audición auditiva, meningitis séptica y síntomas extrapiramid-
ales. **SUPRADOL®** Gel, se han reportado reacciones locales en el sitio de aplicación, como irritación, eritema, dermatitis, pero
raramente de seriedad suficiente como para discontinuar el tratamiento. En pacientes susceptibles puede desencadenar re-
acciones de tipo alérgico, en caso de que ocurra erupción o irritación durante el tratamiento con **SUPRADOL®** Gel, éste deberá
ser discontinuado. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** **SUPRADOL®** se une en gran medida a proteínas
plasmáticas (99.2%) en relación directa con la concentración. No altera la fijación proteica de la digoxina. Los estudios in vitro
muestran que frente a concentraciones terapéuticas de salicilato (30 mg/mL), la fijación de ketorolaco se reduce un 2%. Las
concentraciones terapéuticas de digoxina, paracetamol, fenbutorol y talbutamol, no alteran la fijación proteica de ketorolaco.
Como es un fármaco potente y se encuentra presente en bajas concentraciones en el plasma, no se esperaba que desplazara
significativamente a otros fármacos fijados a las proteínas. En los estudios realizados en animales o en humanos no hay
ninguna evidencia de que ketorolaco induzca o inhiba las enzimas hepáticas capaces de metabolizarlo o de metabolizar otros
fármacos. En consecuencia, no se esperaba que **SUPRADOL®** alterara la farmacocinética de otros medicamentos. Probenecid
reduce la depuración de ketorolaco lo cual aumenta la concentración plasmática (triplica el área bajo la curva), así como la
vida media (aproximadamente al doble). Asimismo, reduce la respuesta a furosemida en 20%. Ketorolaco induce una posible
inhibición de la depuración renal de litio, lo que resulta en una elevación de la concentración plasmática de este y de su toxicidad
potencial. Reduce la depuración de metotrexato, por lo que posiblemente aumente la toxicidad del mismo. La adminis-
tración concomitante de **SUPRADOL®** e inhibidores de la ECA aumenta el riesgo de daño renal, particularmente en pacientes
depletados de volumen. Ketorolaco ha sido administrado concurrentemente con morfina o meperidina en varios estudios
clínicos de dolor postquirúrgico, sin evidencia de interacciones adversas. Una dosis alta en gaseos disminuye la velocidad pero
no el grado de absorción de ketorolaco oral. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARINOGÉNESIS, TERATOGENESIS
Y SOBRE LA FERTILIDAD:** En los estudios clínicos realizados hasta el momento, **SUPRADOL®** no ha mostrado potencial terato-
génico, carcinogénico o mutagénico. **DOSES Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral, sublingual, IV o i.M., tópica. Adultos: 10 mg cada
4 a 6 horas, para un máximo de 40 mg en 24 horas. En caso de transición de la vía IM a la oral, la dosis oral no debe exceder
40 mg en 24 horas (6 120 mg al día dosis total). Uso i.M.: 30 a 60 mg iniciales, seguidos de 10 a 30 mg cada 6 horas para un
total de 150 mg el primer día y posteriormente 120 mg al día por un máximo de 5 días. Uso i.V.: 30 mg administrados
en un lapso de 15 segundos, seguidos de la aplicación de 10 a 30 mg cada 6 horas, durante un máximo de 5 días, sin rebasar
los dosis máxima de 120 mg al día. Infusión: iniciar con un bolo de 30 mg i.V. en un mínimo de 15 segundos y posteriormente
según una infusión continua con una velocidad máxima de 5 mg/hora. (Es compatible con las soluciones parenterales con-
servacionales). El tratamiento parenteral no deberá exceder de 5 días, sin sobrepasar la dosis parenteral máxima de 120 mg al
día. Sublingual se administra colocando la tableta debajo de la lengua, hasta su disolución completa. No se debe ingerir la
tableta completa. En adultos y mayores de 16 años con más de 50 kg: 1 tableta (30 mg) al inicio, pudiéndose repetir la dosis
cada 6 horas sin exceder de 4 tabletas (120 mg) en 24 horas, durante 2 a 5 días como máximo. Adultos > 65 años o con peso
corporal menor de 50 kg, o con insuficiencia renal: 1/2 tableta (15 mg) cada 6 horas sin exceder de 2 tabletas (60 mg) en 24
horas, durante 2 a 5 días máximo. Gel: Aplique 3-4 veces al día sobre el área afectada, frotando suavemente hasta que
SUPRADOL® Gel se absorba completamente. **SUPRADOL®** Gel puede utilizarse concomitantemente con otras presentaciones
de **SUPRADOL®**. Niños: Las dosis recomendadas y las indicaciones para el uso de **SUPRADOL®** Gel en niños aún no han sido
establecidas. Dosificación por razón necesaria: **SUPRADOL®** puede administrarse en un esquema de acuerdo a la necesidad
del paciente dependiendo de la severidad y tipo del dolor, para esto, se requiere una dosis inicial de 30 a 60 mg y posterior-
mente se ajustará la dosis y/o el horario; sin sobrepasar la dosis máxima diaria (150 mg por el 1er día y 120 mg los días sub-
secuentes). Si posterior a la dosis inicial recomendada anteriormente se presenta el dolor antes de las 6 horas podrá
incrementarse el 50% de la dosis previamente administrada, si por el contrario, el paciente aún refiere analgesia a las 6 horas
podrá disminuirse en un 50% la dosis anteriormente administrada. Esquema de transición de la vía parenteral a la vía oral:
Adultos: El día del cambio a la vía oral la dosis no debe exceder 120 mg/día, incluyendo la dosis máxima oral de ese mismo
día (40 mg); las dosis orales de los días posteriores no deberán exceder la dosis máxima diaria (40 mg). Niños: para niños
mayores de 3 años, se recomienda una dosis i.M. o i.V. de 0.75 mg/kg cada 6 horas hasta una dosis máxima diaria de 60 mg.
Debe regularse la dosis de acuerdo a la respuesta. La administración parenteral no debe exceder de dos días. Infusión intrave-
nosa en niños: 0.17 mg/kg/h, sin exceder la dosis máxima recomendada. **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANI-
FESTACIONES Y MANEJOS (Antídotos):** Dosis diarias de 360 mg administradas durante 5 días consecutivos, causan dolor
abdominal y úlcera péptica que cura después de discontinuarse el tratamiento. Dosis únicas de 200 mg administradas por vía
oral a voluntarios sanos, no produjeron efectos adversos aparentes. Se ha reportado acidosis metabólica después de la sobre-
dosis intencional. La diálisis peritoneal o hemodialisis no depuran significativamente al ketorolaco. **PRESENTACIONES:** Caja
con 10 tabletas de 10 mg. Caja con 3 ampollas de 30 mg/1 mL. Caja con 3 ampollas de 60 mg/2 mL. Caja con 1 y 3 jeringas
prellenadas de 30 mg/1 mL (Hi-Pak). Caja con 4 tabletas sublinguales de 30 mg de ketorolaco trometamina en envase
de burbujas. Caja con tubo de 30g. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños.
Literatura exclusiva para médicos. No se administre en el embarazo, durante el parto y la lactancia. **SUPRADOL®** Gel no debe
administrarse en niños menores de 12 años. Tabletas, tabletas sublinguales e inyectable no se administran a menores de 16
años. **LABORATORIOS LIOMONT S.A. DE C.V. Ética Farmacéutica desde 1938. A. López Mateos Núm. 68 Cuajimalpa 05300
México, D.F. Reg. 026192, 036192, 0962000 y 250199 SSA, IV No. de Entrada: 033010130105. No de entrada SSA-
H3300202C3615**



LIOMONT
ÉTICA FARMACÉUTICA DESDE 1938



**EMPRESA
SOCIALMENTE
RESPONSABLE**

...Cambie la expresión
de su paciente

nuevo

RaaS®

Telmisartán

El antihipertensivo con beneficios metabólicos



1 toma al día

Línea *cardiometabólica*



RaaS® (Telmisartán) Tabletas. **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Cada TABLETA contiene: Telmisartán 40 y 80 mg. Excipiente, c.b.p. 1 tableta. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Tratamiento de la hipertensión arterial esencial. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del medicamento. Durante el embarazo y la lactancia. En sujetos con patología obstructiva de las vías biliares y en casos de insuficiencia hepática severa. **PRECAUCIONES GENERALES:** En los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o con estenosis de la arteria de un riñón funcional que son tratados con medicamentos que afectan al sistema de la renina-angiotensina-aldosterona existe el riesgo de hipotensión arterial severa e insuficiencia renal. Se recomienda monitoreo continuo de las concentraciones plasmáticas del potasio y de la creatinina cuando se administre Telmisartán a pacientes con insuficiencia renal. No existe experiencia con el uso del medicamento en pacientes con trasplante renal reciente. Telmisartán debe ser usado con extremo cuidado en pacientes quienes exhiben signos de hipotensión. Hay un incremento en el riesgo de hipotensión sintomática en la depleción de sales como sodio o volumen intravascular, especialmente después de la primera dosis. Debe ser corregida la depleción de volumen previo a la administración de Telmisartán; Telmisartán debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal que es estrictamente dependiente del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA) (Ej. en pacientes con falla cardíaca congestiva severa o con una enfermedad renal subyacente, inclusive estenosis de la arteria renal). el tratamiento con medicamentos que afectan este sistema, se ha asociado con hipotensión aguda, hiperozemia, oliguria y en raras ocasiones con insuficiencia renal aguda; Deberá tenerse precaución cuando se administren concomitantemente Telmisartán con diuréticos ahorradores de potasio, de complementos con potasio, con sustitutos de la sal que contienen potasio o de otros medicamentos que aumenten las concentraciones de potasio (heparina, etcétera) porque pueden dar lugar a un aumento en las concentraciones del potasio sérico; Telmisartán deberá ser utilizado con precaución en los pacientes con patología obstructiva de las vías biliares o con insuficiencia hepática, ya que Telmisartán es eliminado principalmente con la bile y, por lo tanto, se espera que tengan disminución en su eliminación, incrementado significativamente las concentraciones plasmáticas de Telmisartán comparados con los pacientes con función hepática normal. Así es que, en pacientes con insuficiencia hepática la terapia se iniciará con dosis reducidas, luego entonces se ajustará la dosis hasta alcanzar las metas clínicas; Los pacientes con aldosteronismo primario generalmente no responden a tratamientos antihipertensivos que actúan mediante inhibición del sistema renina-angiotensina, por lo que este medicamento no es recomendable en estos casos; Se recomendarán precauciones especiales en pacientes con estenosis aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrofica obstructiva, como ocurre con otros vasodilatadores, con estos patologías; Puede ocurrir hipocalcemia durante tratamientos con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, especialmente en casos de insuficiencia renal y/o cardíaca. Es recomendable el monitoreo de las concentraciones séricas de potasio en los pacientes en riesgo; Como ocurre con otros tratamientos antihipertensivos, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica puede resultar en un infarto del miocardio o en enfermedad cerebral vascular (ECV); A pesar de que Telmisartán es eficaz en la reducción de la presión arterial en pacientes de raza negra (una población de renina baja), generalmente hay una menor respuesta antihipertensiva en comparación con otros grupos étnicos. Una mayor proporción de pacientes de raza negra alcanzarán las metas de presión arterial cuando se combinan antagonistas de la angiotensina II con un diurético; No se han realizado estudios acerca de la habilidad para el manejo de vehículos o maquinaria; sin embargo, se debe tener en cuenta que puede suceder mareo o somnolencia como resultado de una terapia antihipertensiva. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Telmisartán no deberá ser administrado durante el embarazo y la lactancia. Se deberá cambiar a una terapia alternativa adecuada si se planea un embarazo. Durante el embarazo, las sustancias que actúan directamente sobre el sistema de la renina-angiotensina pueden causar daño e incluso la muerte al producto en desarrollo, por lo tanto, el Telmisartán está contraindicado durante el embarazo. Si se determina embarazo durante la medicación con Telmisartán, este último debe ser discontinuado inmediatamente. **EFECTOS SECUNDARIOS Y ADVERSOS:** Las reacciones secundarias del medicamento listados abajo se han acumulado de los estudios clínicos en pacientes tratados para hipertensión y de estudios posteriores a la comercialización (fase IV). El listado también toma en cuenta eventos adversos serios y eventos adversos que llevan a suspender el tratamiento que se reportaron en tres estudios clínicos de largo plazo que incluyeron 21,642 pacientes tratados con telmisartán para prevención de movilidad y mortalidad cardiovascular, por más de seis años; Infecciones del tracto urinario (incluyendo cistitis); Infecciones de las vías respiratorias superiores; Alteraciones psiquiátricas: Ansiedad; Alteraciones oftálmicas: Desórdenes de la visión; Alteraciones laberínticas y del oído: Vértigo; Alteraciones gastrointestinales: Dolor abdominal, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, flatulencia, trastornos gástricos; Alteraciones de la piel y del tejido celular subcutáneo: Eccema, sudoración incrementada; Alteraciones musculoesqueléticas, óseas y del tejido conectivo: Artralgias, migrañas, dolor lumbar, calambres en piernas o dolor de miembros inferiores y síntomas tipo tendinitis; Ataque al estado general: Dolor precardial, síntomas tipo influenza. Además, se han reportado en la fase de post-comercialización de Telmisartán (cuya frecuencia de estos efectos es desconocida): eritema, prurito, síncope/débil, insomnio, depresión, vómito, hipotensión (incluyendo hipotensión ortostática) bradicardia, taquicardia, función hepática anormal/desorden de hígado, insuficiencia renal incluyendo fallo renal agudo, hipercalcemia, disnea, anemia, eosinofilia, trombocitopenia, astenia y falta de eficacia, han sido reportados. Como sucede con la administración de otros antagonistas de la angiotensina II, se han reportado casos aislados de angioedema, urticaria y otros eventos relacionados. Sea han reportado con poca frecuencia: descenso en la hemoglobina o un incremento del ácido úrico. También, se ha observado un incremento de la creatinina o de los enzimas hepáticos durante el tratamiento con Telmisartán, pero dichos cambios sucedieron como hallazgos de laboratorio, con una frecuencia semejante o menor a la del placebo. También, han sido reportados, incrementos de creatinina fosfoquinasa en sangre (CPK) de los pacientes tratados con Telmisartán desde su introducción en el mercado. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS O DE OTRO GÉNERO:** Telmisartán puede potenciar los efectos hipotensores de otros medicamentos antihipertensivos. No se han identificado otras interacciones que sean de trascendencia clínica. Se ha observado con la digoxina un aumento de 20% en las concentraciones plasmáticas mínimas (en algunos casos), por lo que debe considerarse el monitoreo de éstas. Se han reportado elevaciones reversibles de las concentraciones del litio en suero y toxicidad de éste durante su administración concomitante con inhibidores de la ECA. En casos raros se ha reportado también con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo Telmisartán, por lo que se recomienda un seguimiento estrecho de los pacientes en estos casos. El tratamiento con AINEs (incluyendo ASA en dosis > 3 g/día e inhibidores COX-2) es asociado con insuficiencia renal aguda potencial en pacientes que son deshidratados. Los pacientes que reciben AINEs y Telmisartán deben ser hidratados adecuadamente y ser monitoreado su función renal desde el inicio del tratamiento combinado; Han sido reportados durante el tratamiento combinado con AINEs, un efecto reducido de fármacos antihipertensivos como Telmisartán por inhibición de prostaglandinas vasodilatadoras pueden presentarse efectos sinérgicos con compuestos que actúan en el sistema renina-angiotensina como Telmisartán. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios preclínicos con telmisartán no indicaron efecto teratogénico, mutagénico o carcinogénico. **DOSIS VIA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral; Telmisartán puede ser administrado antes o después de los alimentos. Dosis recomendada: 40mg a 80mg una vez al día. Algunos pacientes pueden beneficiarse con una dosis de 20mg. Puede incrementarse la dosis hasta 80mg/día en los casos en que no se obtenga la disminución esperada de la presión arterial. Cuando se considere un incremento de dosificación se debe tomar en cuenta que el efecto antihipertensivo máximo se obtiene generalmente tras 4 a 8 semanas de haber iniciado el tratamiento. Pacientes con hipertensión severa: se han utilizado dosificaciones superiores a 160 mg solo o en combinación con 12.5mg a 25mg de hidrocortizolida diariamente, mismos que han sido efectivos y bien tolerados. Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis, incluyendo hemodiálisis. El medicamento no es retirado de la circulación mediante hemofiltración. Pacientes con insuficiencia hepática: de leve a moderado: dosis diaria máxima recomendable: 40mg. No es necesario efectuar ajustes de la dosificación en sujetos de la tercera edad. Niños y adolescentes: No existe información sobre la seguridad y la eficacia del Telmisartán en esta población. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** No se dispone de información concretamente a sobredosificación en humanos. En caso de hipotensión sintomática, deberán instituirse medidas generales de sostén y lavado gástrico. Telmisartán no es hemodializable. **PRESENTACIONES:** Caja con envase con 30 tabletas con 40 mg. Caja con envase con 30 tabletas con 80 mg. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. No se use en el embarazo, la lactancia, ni en menores de 12 años. Reporte los sospechos de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx o farmacovigilancia@liomont.com.mx. Hecho en México por LABORATORIOS LIOMONT, S.A. DE C. V. Adolfo López Mateos No.68. Col. Cuajimalpa, C.P. 05000, Deleg. Cuajimalpa de Morelos, D.F., México © Marca registrada Reg. Núm. 309M2014 SSA IV No. de Aviso: 153300202C172

Martha Eugenia Rodríguez

Profesora de la Facultad de Medicina de la UNAM.
Miembro de la Academia Nacional de Medicina.

Becky Rubinstein, Herlinda Dabbah Mustri ***Autores judeoconversos en la Ciudad de México***

Palabras y Plumas Editores. México 2015

Felicito a las autoras del Libro, a las Dras. Becky Rubinstein y Herlinda Dabbah Mustri por la obra *Autores judeoconversos en la Ciudad de México*, de reciente publicación. El libro se enfoca a diversos autores, en particular once escritores españoles y criollos ubicados en la Nueva España de los siglos XVI y XVII que posiblemente tuvieron un origen judío. Que se piensa, fueron conversos.

Aunque en algunos de ellos no existen pruebas contundentes de su origen converso, las autoras proponen distintos medios para encontrar las raíces judías de los personajes que analizan (ellas incluyen diversos elementos: el pueblo de donde salieron, el origen de sus apellidos, el comportamiento a seguir; la omisión, el ocultar la verdadera ascendencia; encubrir las actividades judaizantes de familiares; la publicación de ciertas obras hechas a la manera de los componentes del Talmud y frases de los poemas y escritos que en general aluden a los seguidores de la Ley de Moisés, entre otras cosas).

Y por qué el estudio de los probables judíos en territorio novohispano. Recuérdese que España fue ocupada tanto por moros como por judíos durante 8 siglos, a partir del año 711, señalándose que llegaron a convivir en relativa armonía los cristianos, moros y judíos.

Tras darnos a conocer la presencia y situación de los descendientes de Israel en la España medieval, donde el Estado los protegía por razones políticas de unidad territorial, el clero, que se enfocaba a

la reconquista cristiana, pugnaba por reducir a los no cristianos a una situación de inferioridad.

La campaña antisemita se incrementó en el siglo XIV, expulsando a los partidarios de la ley mosaica de ciudades y pueblos, y los que no pudieron escapar, fueron conminados a convertirse.

Un siglo después, bajo el reinado de Isabel y Fernando, la situación empeoró puesto que su política exigía una sola religión, la cristiana, que desde el siglo IV se había convertido en religión oficial de Roma. Así que a partir de 1492, año en que España destierra a los moros, expulsa a los judíos, empieza la reconquista cristiana y se descubre América, es que podemos comprender mejor la narración del libro enfocada a tierras novohispanas.

Los once personajes que se analizan son cronistas y escritores. Gracias a los primeros conocemos el México del siglo XVI, el de la conquista, así como la vida y costumbres de los indígenas. Los cronistas que analizan las autoras son fray Bartolomé de las Casas, fray Bernardino de Sahagún y fray Diego Durán.

Por otra parte, analizan la vida y el pensar de varios escritores, entre ellos los exponentes del siglo de oro de la literatura novohispana, como sor Juana Inés de la Cruz, Carlos de Sigüenza y Góngora y Juan Ruiz de Alarcón.

Por tanto, el libro en cuestión aporta información que compete al ámbito de la historia y al de la literatura. Al de la historia universal y mexicana que a su vez comprende varios enfoques: desde luego, la historia política, pero más allá, la historia de las religiones, la historia institucional y

la historia de las mentalidades. Y precisamente por la posible religión que profesaron los protagonistas del libro, por las ideas que imperaban y las instituciones existentes, refiriéndome en particular al Tribunal del Santo Oficio de la Inquisición, es que las autoras desarrollan la trama del libro.

La institución del Santo Oficio como instrumento de control de la sociedad vigiló el comportamiento religioso, moral y político en España y Nueva España. Su existencia nos lleva a reflexionar sobre prejuicios de tipo religioso, racial y cultural. Sobre las ideas de libertad, opresión, censura, justicia e intolerancia. La Iglesia y el Estado la consideraban necesaria como parte de la educación social sustentándose mediante penas y castigos públicos, basados en el desprestigio social de hombres y mujeres. Y desde luego, la pena mayor, las ejecuciones en la hoguera.

Ante la presión inquisitorial, América fue para los conversos una posibilidad de escapar a las persecuciones de que eran objeto, no obstante la emisión de edictos que prohibían el arribo de los seguidores de la ley mosaica a Nueva España.

Fue una época en la que no bastó la conversión "para borrar la mácula original", aunque su asimilación fuera auténtica. Por ello el libro hace referencia a dos términos interesantes: cristiano viejo y cristiano nuevo, este último usado de manera despectiva para referirse a los judíos conversos. El término "cristiano nuevo" significaba un estigma, pese a que de eso se trataba, a que se convirtieran.

Por otra parte, al lado de la Inquisición y en el mismo siglo XV apareció un arma más para luchar contra los nuevos cristianos; me refiero a los Estatutos de limpieza de sangre, vigentes también en la Nueva España. Para ingresar a la Universidad y desde luego graduarse, había que cumplir varios requisitos: presentar la fe de bautismo, no

tener cuentas pendientes con el Santo Oficio, tener limpia la sangre; no descender de judíos, moros, negros o mulatos, ser católico viejo y tener "buenas costumbres".

La situación que he comentado, de una u otra manera, la perciben las autoras en los personajes que analizan; personajes que eran peligrosos por ser letrados, porque escribían. Recuérdese que la Inquisición vigilaba el trabajo intelectual, iba contra el que pensaba por su cuenta. La Corona autorizaba los temas a escribir, pero la Inquisición aprobaba la edición. La imprenta fue un arma peligrosa por su capacidad de propagar pensamientos que escapaban al control de las ideas oficiales.

Sólo comento dos ejemplos de los personajes analizados por las autoras.

El actuar de fray Bartolomé de las Casas, cuya actitud hacia los indígenas no era característica de los cristianos viejos. El dominico, autor de una "Brevísima relación de la destrucción de las Indias", negó el derecho del monarca español a hacerles la guerra a los indígenas y a reducirlos a la esclavitud. Fray Bartolomé de Las Casas se expresa bien de los indios: a quienes consideró sumisos, pacíficos, virtuosos, no rencorosos ni vengativos, más delicados que príncipes y que morían fácilmente por exceso de trabajo o enfermedad. Fue el principal apologista (defiende o alaba) de los indios, abogó por su dignidad. Por otra parte, no hace mención de sus antepasados y marchó a tierras americanas, como muchos otros, huyendo de la difícil situación en España.

Por su parte, fray Bernardino de Sahagún, misionero franciscano, autor de varias obras en náhuatl y en castellano que reconstruyen la historia del México antiguo. La más famosa: *Historia general de las cosas de la Nueva España*, escrita con ayuda del saber indígena, sus informantes de primera mano. Las autoras señalan que podría tener un

origen hebreo por provenir del pueblo Sahagún, habitado en su mayoría por judíos, pero también por ser autor de una *Psalmodia christiana* (1583) que fue denunciada y quemada por la Inquisición por el delito de contener textos del Antiguo Testamento en lengua náhuatl, pues por una parte, la cristianización de los indígenas debía hacerse con catecismos, doctrinas y vidas de santos, no

con la Biblia y por otra, porque el antisemitismo español, que ya había expulsado a moros y judíos, hizo del Antiguo Testamento casi un libro herético que no debía divulgarse entre indios.

Autores judeoconversos en la Ciudad de México es un libro que aporta un rico conocimiento, además de que su lectura resulta amena y fluida.

Manuel Ramiro H

Guillermo Chao

La Maleta Mexicana

Planeta. México 2015

Guillermo Chao Ebergenyi es un muy distinguido escritor, periodista y comunicador nacido en Tuxpan Veracruz. En 1991 publicó la novela histórica *De los Altos*, que tuvo gran éxito y en la que relata de una manera intimista el mundo que pobló la Guerra Cristera. En 1994 apareció *Matar al Manco* en la que se introduce al complejo paisaje de los personajes que rodearon al asesinato del General Álvaro Obregón, en 1997 tuvo otro gran éxito con *La Mujer de San Pedro*, otra gran novela histórica, pero también con una profunda perspectiva intimista de una mujer que sola se sobrepone a enormes vicisitudes en ambiente rural y ciudadano en Puebla. Después en 1999 publicó *Pelícano Brown*, situada en el Golfo de México en los inicios y desarrollo del México petrolero y sus relaciones con otros países, desde entonces no había aparecido ninguna otra novela suya, aunque estaba dedicado a importantes labores periodísticas y de comunicación entre ellas una destacada labor docente. Ahora con *La Maleta Mexicana* reaparece en el escenario de las letras de manera contundente. Es una novela histórica, o una historia novelada, o un relato, pero como parece tener, además de una extraordinaria documentación, una gran ficción envolvente, es

una gran novela. El título podría encaminar a pensar que se trata sólo de un relato sobre la serie de fotografías encontradas, pero a su alrededor borda sobre personajes interesantísimos, consiguiendo lo que parece una gran característica suya, la visión intimista. Uno de los personajes revisados es Renato Leduc del que nos da un retrato muy completo, Leduc al final de la Guerra Civil Española y al principio de la Segunda Guerra Mundial se desempeñaba como diplomático en Bélgica y Francia y resulta en uno de los personajes a través de los que México consigue ayudar a una gran cantidad de españoles republicanos y judíos en su huida de los regímenes fascistas que al principio parecía que se apoderarían de Europa, su papel resulta trascendente junto a Gilberto Bosques diplomático que es el autor principal o más destacado en esta ayuda y al que también se refiere, siempre en términos elogiosos Chao en la novela, pero también aparecen personajes oscuros de nuestra diplomacia como el General Francisco Javier Aguilar González, que se desempeñó como Embajador en muchos países pero en la época en la Francia de Vichy y en Portugal. La novela arranca con la huida de Cziki Imre Weisz de París hacia al sur cuando éste está a punto de ser tomado por los alemanes y él recibe una nota de Capa al respecto, su camino hasta tratar de llegar a Marsella y huir



origen hebreo por provenir del pueblo Sahagún, habitado en su mayoría por judíos, pero también por ser autor de una *Psalmódia christiana* (1583) que fue denunciada y quemada por la Inquisición por el delito de contener textos del Antiguo Testamento en lengua náhuatl, pues por una parte, la cristianización de los indígenas debía hacerse con catecismos, doctrinas y vidas de santos, no

con la Biblia y por otra, porque el antisemitismo español, que ya había expulsado a moros y judíos, hizo del Antiguo Testamento casi un libro herético que no debía divulgarse entre indios.

Autores judeoconversos en la Ciudad de México es un libro que aporta un rico conocimiento, además de que su lectura resulta amena y fluida.

Manuel Ramiro H

Guillermo Chao

La Maleta Mexicana

Planeta. México 2015

Guillermo Chao Ebergenyi es un muy distinguido escritor, periodista y comunicador nacido en Tuxpan Veracruz. En 1991 publicó la novela histórica *De los Altos*, que tuvo gran éxito y en la que relata de una manera intimista el mundo que pobló la Guerra Cristera. En 1994 apareció *Matar al Manco* en la que se introduce al complejo paisaje de los personajes que rodearon al asesinato del General Álvaro Obregón, en 1997 tuvo otro gran éxito con *La Mujer de San Pedro*, otra gran novela histórica, pero también con una profunda perspectiva intimista de una mujer que sola se sobrepone a enormes vicisitudes en ambiente rural y ciudadano en Puebla. Después en 1999 publicó *Pelícano Brown*, situada en el Golfo de México en los inicios y desarrollo del México petrolero y sus relaciones con otros países, desde entonces no había aparecido ninguna otra novela suya, aunque estaba dedicado a importantes labores periodísticas y de comunicación entre ellas una destacada labor docente. Ahora con *La Maleta Mexicana* reaparece en el escenario de las letras de manera contundente. Es una novela histórica, o una historia novelada, o un relato, pero como parece tener, además de una extraordinaria documentación, una gran ficción envolvente, es

una gran novela. El título podría encaminar a pensar que se trata sólo de un relato sobre la serie de fotografías encontradas, pero a su alrededor borda sobre personajes interesantísimos, consiguiendo lo que parece una gran característica suya, la visión intimista. Uno de los personajes revisados es Renato Leduc del que nos da un retrato muy completo, Leduc al final de la Guerra Civil Española y al principio de la Segunda Guerra Mundial se desempeñaba como diplomático en Bélgica y Francia y resulta en uno de los personajes a través de los que México consigue ayudar a una gran cantidad de españoles republicanos y judíos en su huida de los regímenes fascistas que al principio parecía que se apoderarían de Europa, su papel resulta trascendente junto a Gilberto Bosques diplomático que es el autor principal o más destacado en esta ayuda y al que también se refiere, siempre en términos elogiosos Chao en la novela, pero también aparecen personajes oscuros de nuestra diplomacia como el General Francisco Javier Aguilar González, que se desempeñó como Embajador en muchos países pero en la época en la Francia de Vichy y en Portugal. La novela arranca con la huida de Cziki Imre Weisz de París hacia al sur cuando éste está a punto de ser tomado por los alemanes y él recibe una nota de Capa al respecto, su camino hasta tratar de llegar a Marsella y huir

hacia América es descrito de manera extraordinaria, al huir sólo transporta una serie de rollos fotográficos de Capa, de David *Chim* Seymour y de Gerda Taro, Weisz era entonces además de fotógrafo, judío y húngaro como los otros tres el laboratorista de confianza de Capa; cuando está a punto de llegar a la Legación mexicana en Marsella es detenido aunque consigue hacer llegar las fotos a la embajada mexicana, no en una maleta sino en tres cajas de cartón que contenían perfectamente catalogadas 4500 negativos de fotografías tomadas durante la Guerra Civil Española, Weisz es apresado llevado a la Legión Extranjera en África y no reaparece si no muchos años después en Veracruz. En el transporte de las valijas diplomáticas de Marsella a Lisboa le son entregadas al embajador Aguilar González las tres cajas que contenían los negativos pero a partir de ese momento los transporta a sus pertenencias personales y no se sabe más de ellos. En el periplo de la novela y al parecer de la vida misma aparecen otros personajes como Leonora Carrington que finalmente para poder salir de Europa se casa con Renato Leduc y conseguir así un pasaporte diplomático, la relación no dura largo tiempo y ya en México se separan. Weisz aparece en México tiempo después y establece una relación con Leonora Carrington que dura hasta su muerte y todo este largo tiempo sin saber de las fotos que había tratado de salvar consigo mismo. Muchos años después muere el General Aguilar González; pero no es si no varios años después cuando su hija a punto de morir es quien regala las cajas de cartón (La Maleta Mexicana) al hijo de una amiga suya, Benjamin Tarver, cineasta mexicano. Para entonces ya habían muerto Capa,

Taro y Seymour, por cierto todos en acciones ligadas a su trabajo como fotógrafos de guerra y Weisz había fallecido en la Ciudad de México a principios de 2007. Tarver al parecer después de muchas cavilaciones decide entregar La Maleta al International Center of Photography, en Nueva York y posteriormente realizó un largometraje patrocinado por El Fondo de Cultura y las Artes en México y Radio Televisión Española en España. La Fundación Pablo Iglesias publicó un libro extraordinario que contiene los negativos y algunas fotografías y un ensayo al respecto (La Maleta Mexicana Las fotografías de la Guerra Civil Española de Robert Capa, Chim y Gerda Taro. La Fábrica Editorial 2013).

El libro de Chao abre una discusión de por qué el material fue enviado a Nueva York, si todos los posibles herederos de los autores habían fallecido, y no permanecieron al resguardo en México donde ya habían estado largo tiempo.

Creo que es un caso más del afán coleccionista del poderoso en turno que se siente en la capacidad y obligación de salvaguardar los bienes. Pienso yo que a España no podrían haber ido a parar porque no habrían sido justipreciadas por lo menos unánimemente, que no había por qué mandarlas a Nueva York; que México podría haberlas conservado en una de las varias instituciones surgidas a raíz del Exilio Español.

Se pueden consultar varios libros, reportajes, artículos y películas que desde 2007 se han realizado alrededor de La Maleta Mexicana, pero ninguno dice tanto y tan bien en 200 páginas como el libro de Guillermo Chao.

Línea *cardiometabólica*



Acciones integrales para un problema latente

No. de autorización SSA: 143300202C6914



Buenos Aires

XXICILAD 2016

CONGRESO
IBERO-LATINOAMERICANO
DE DERMATOLOGÍA

25 al 29 Octubre de 2016

"Un puente de ciencia y amistad"



SEDE

Sheraton Buenos Aires Hotel & Convention Center



desde 1948

 www.facebook.com/ciladdermatologia // www.facebook.com/CILAD2016

 [@CILADderma](https://twitter.com/CILADderma) // [@cilad2016](https://twitter.com/cilad2016)

 www.cilad.org // www.cilad2016.org



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.** Expresé brevemente el propósito del artículo. Resuma el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
 - b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.
 - c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
 - d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
 - e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como

“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



XX Congreso COMEGO

Vanguardia y tradición en educación médica

Ciudad de México

23 al 26 de junio de 2015

240

Profesores nacionales
y extranjeros

45

Simposios interactivos
con mesas de discusión

6

Talleres prácticos

6

Cursos precongreso

¡Inscríbete ahora!

Cuotas	1 de marzo hasta el 30 de abril de 2015	1 de mayo hasta el 13 de junio de 2015	Durante el XX Congreso COMEGO
Colegiado Federado	\$ 3,100	\$ 3,300	\$ 3,500
No Federado	\$ 4,000	\$ 4,300	\$ 4,500
Residentes	\$ 1,800	\$ 1,800	\$ 1,800

Informes e inscripciones:

www.comego.org.mx/regional

al Tel.: 9000 - 3160 y en las oficinas del COMEGO



Sede: Centro Internacional de Exposiciones y Convenciones World Trade Center

Acción en beneficio del ambiente



Estimado suscriptor:

Nieto Editores es una empresa socialmente responsable comprometida con el **cuidado del ambiente**. Por esto le invitamos a continuar recibiendo esta revista, pero en formato electrónico (PDF).*

Al formar parte de esta iniciativa usted no solamente contribuye a proteger el ambiente, sino que recibe otros importantes beneficios:

- **Recepción anticipada de su ejemplar**
- **Facilidad de almacenamiento**
- **Sin ningún costo extra**

Si usted desea cambiar su suscripción actual por la publicación en formato electrónico simplemente envíenos sus datos al correo electrónico en el que desea recibir la revista electrónica.

Solicite su cambio al correo electrónico:
pdf@nietoeditores.com.mx

Gracias por ayudarnos a servirle y a conservar nuestro ambiente.

* El programa que permite la lectura de revistas electrónicas en formato PDF, Acrobat Reader® (Adobe), puede descargarse de manera gratuita en: <http://get.adobe.com/es/reader/>



Estimado suscriptor:

Lo invitamos a escuchar la entrevista con el Dr. Federico Ortiz Quezada acerca del primer trasplante renal en México. El Dr. Ortiz Quezada expone cómo ha sido el devenir de los trasplantes de órganos en nuestro país, desde la perspectiva de un precursor en este cambio que dio nuevos rumbos a la expectativa de vida de nuestros enfermos.

Para poder escuchar la entrevista por favor acceda a nuestro canal de Youtube

www.youtube.com/nietoeditores



Para Nieto Editores, el principal compromiso es difundir información científica de calidad, actual, y de trascendencia en el cuidado de la salud.



Estimado suscriptor:

Para Nieto Editores es muy grato comunicarle que hoy estamos incursionando en la era digital con el lanzamiento de nuestra estrategia en línea. De ahora en adelante podrá encontrarnos en redes sociales donde estaremos comunicándole contenidos de interés para usted.

Sin duda, este primer paso en las plataformas en línea nos permitirá continuar con nuestro compromiso de difundir información de calidad, actual, y de trascendencia para la profesión médica.

Lo invitamos a formar parte de nuestra comunidad, ahora en internet, uniéndose a nuestro Twitter y dando "Me gusta" a nuestra página en Facebook, desde donde podremos escuchar sus aportaciones y difundir los temas que quiera compartirnos.

También contaremos con un canal en YouTube, donde estarán alojadas entrevistas a profesionales de la salud, y videos en general con contenidos que podrá retomar para uso propio.

Para ingresar acceda a los siguientes sitios:
www.facebook.com/revistasmedicasmexicanas
www.twitter.com/nietoeditores
www.youtube.com/nietoeditores

Si usted desea recibir una guía para registrarse en las redes antes mencionadas solicítelo a anieto@nietoeditores.mx

¡Lo invitamos a formar parte!



Senovital®



Senovital® Montelukast sódico.

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada tableta contiene: Montelukast sódico equivalente a 10 mg de Montelukast. Excipiente cbp 1 tableta.

Cada sobre con granulado contiene: Montelukast sódico equivalente a 4.00 mg de Montelukast. Excipiente cbp 500 mg.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: **Senovital.** Antagonista selectivo de los receptores de leucotrienos, inhibidor específico de los receptores cisteinil-leucotrieno (CysLT1), está indicado en la profilaxis y tratamiento del asma crónico, pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, y en la prevención de la broncoconstricción inducida por ejercicio y en el alivio sintomático diurno y nocturno de la rinitis alérgica estacional o perenne.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto, embarazo y lactancia.

PRECAUCIONES GENERALES: No se recomienda **Senovital** para tratar los ataques asmáticos agudos, se debe instruir a los pacientes para que tengan siempre disponible la medicación de rescate. No se deben substituir bruscamente los corticosteroides inhalados con **Senovital**. La reducción de dosis de corticosteroides por vía sistémica en pacientes en tratamiento con agentes antiastmáticos, han presentado los siguientes efectos: eosinofilia, vasculitis cutánea, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y/o neuropatía diagnosticada en algunas ocasiones como síndrome de Churg-Strauss, una vasculitis eosinofílica sistémica.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA: Sólo se debe usar durante el embarazo si es claramente necesario. Se desconoce si **Senovital** es excretado con la leche humana.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: **Senovital** ha sido generalmente bien tolerado. En general, los efectos colaterales observados durante los estudios clínicos y, que usualmente fueron leves, no hicieron necesario suspender el tratamiento. La incidencia total de efectos colaterales reportada con **Senovital** fue similar a la observada con placebo: diarrea, hiperquinesia, asma, dermatitis eczematosa y erupción cutánea, somnolencia.

Experiencia post-comercialización: Se han reportado: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia, angioedema, prurito, erupción cutánea, urticaria y, muy raramente, infiltración hepática eosinofílica); anomalías del sueño y alucinaciones, mareos, irritabilidad, agitación incluyendo comportamiento agresivo, inquietud, insomnio, parestesias/Hipoestesia y -muy raramente- convulsiones, náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea, muy raramente, hepatitis colestásica; mialgia incluyendo calambres musculares; tendencia incrementada al sangrado, hematomas, palpitaciones y edema.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS: Montelukast puede inhibir el metabolismo de drogas principalmente metabolizadas por el CYP 2C8 paclitaxel, rosiglitazona, repaglinida.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: En los estudios realizados hasta este momento no se han detectado efectos de toxicidad, carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis ni sobre la fertilidad.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Adultos y niños mayores a 15 años

En asma y/o rinitis alérgica estacional tomar una tableta recubierta de 10 mg por la tarde.

En rinitis alérgica estacional se sugiere individualizar el horario a las necesidades del paciente.

Senovital sobre con granulado con 4 mg de montelukast está indicado en niños de 6 meses hasta los 2 años de edad.

En asma y/o rinitis alérgica estacional, administrar un sobre de 4 mg por la tarde.

En rinitis alérgica estacional se sugiere individualizar el horario a las necesidades del paciente.

Reducción del tratamiento concomitante: Si el paciente está bajo tratamiento con broncodilatadores y corticoides inhalados y no hay control del asma, se puede agregar **Senovital**, usualmente después de la primera dosis puede aparecer respuesta clínica, se puede disminuir gradualmente y bajo supervisión médica el tratamiento del broncodilatador o del corticoide de acuerdo a la tolerancia del paciente.

Senovital produce su efecto terapéutico alrededor de 24 horas. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada, insuficiencia renal o deterioro hepático leve a moderado.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: Hasta el momento no se han reportado, sin embargo en caso de sobredosis, se recomiendan medidas generales.

PRESENTACIONES:

Caja con 30 tabletas recubiertas de 10 mg cada una.

Caja con 15 sobres con granulado de 4 mg cada uno.

RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO: Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN: Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica.

FABRICADO POR:

Laboratorios Senosiain S.A. de C.V.

Camino a San Luis Rey No. 221

Ex Hacienda Sta. Rita

C.P. 38137, Celaya, Gto. México.

Reg. No. 300M2011 SSA IV / 003M2012 SSA IV

No. de entrada: 123300202C1327

SENOV-01A-12

Cetus®

Senosiain®

Agreless®

Clopidogrel

AGRELESS® CLOPIDOGREL. Tabletas. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Forma farmacéutica: Tableta. Fórmula: Cada tableta contiene: Bisulfato de Clopidogrel equivalente a 75 mg de Clopidogrel. Excipiente ctp 1 tableta. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Antiagregante Plaquetario. Indicado en prevención de eventos vasculares de origen isquémico, en pacientes con historia de enfermedad aterosclerótica sintomática documentada (infarto al miocardio, enfermedad vascular cerebral isquémica o enfermedad arterial periférica estenocárdica). Síndrome coronario agudo (SCA). En pacientes con síndrome coronario agudo: angina inestable o infarto no Q (subendocárdico). Indicado en prevención de eventos isquémicos recurrentes (infarto agudo al miocardio, enfermedad vascular cerebral isquémica y muerte cardiovascular), en adición a la terapia estándar que incluye ácido acetilsalicílico (AAS). Intervención coronaria percutánea (ICP). Esta indicado en la prevención de eventos isquémicos recurrentes después de una ICP, con o sin colocación de Stent, en adición a la terapia estándar que incluye ácido acetilsalicílico (AAS), Clopidogrel. **CONTRAINDICACIONES:** El clopidogrel está contraindicado en pacientes que hayan demostrado hipersensibilidad al Clopidogrel o a cualquiera de los componentes de la fórmula. El Clopidogrel está contraindicado en aquellos pacientes con sangrado clínicamente significativo. El Clopidogrel está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa y durante la lactancia materna. **PRECAUCIONES GENERALES:** Al igual que otros agentes antiplaquetarios, el clopidogrel debe ser utilizado con precaución en pacientes con riesgo de sangrado de origen traumático, quirúrgico u otras condiciones patológicas. Si el paciente requiere cirugía programada y no se deseara efecto antiplaquetario, Clopidogrel deberá ser discontinuado 7 días antes de la cirugía. Se debe advertir al paciente que, mientras se encuentre en tratamiento con clopidogrel, cualquier sangrado puede tener mayor duración de lo habitual. El paciente deberá informar al médico o a su odontólogo que está en tratamiento con Clopidogrel antes de cualquier intervención quirúrgica, o si presenta algún sangrado más prolongado de lo habitual. El clopidogrel deberá manejarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática severa o quienes puedan presentar diétesis hemorrágica. Cuando se presenten síntomas o exista alguna sospecha de sangrado o efectos hematológicos indeseables, debe realizarse oportunamente evaluaciones y controles de células sanguíneas y/u otros estudios apropiados. Clopidogrel prolonga el tiempo de sangrado por lo que debe administrarse con precaución en pacientes con propensión a sangros espontáneos e intracerebrales. Raramente se ha reportado purpura trombótica trombocitopénica (PTT) con el uso de clopidogrel (algunas ocasiones después de una corta exposición), caracterizada por: trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y puede estar asociada con datos neurológicos, disfunción renal o fiebre. La PTT es una condición que requiere rápido tratamiento. La experiencia con Clopidogrel en pacientes con disfunción renal severa es limitada. Por lo tanto debe emplearse con la precaución en estos pacientes. La seguridad de la administración concomitante de Clopidogrel con warfarina no se ha establecido, puede incrementar la intensidad de los sangrados, por lo que esta combinación debe usarse con precaución. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Embarazo: En humanos no existen estudios adecuados y bien controlados durante el embarazo. Se han realizado estudios de producción en ratas con dosis de Clopidogrel de 500 mg/kg/día y en conejos con dosis hasta de 300 mg/kg/día, dichas pruebas no han evidenciado ningún efecto en fertilidad o daño fetal. En consecuencia, debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en seres humanos, el clopidogrel solamente se utilizara durante el embarazo si a criterio del médico resulta claramente necesario. Lactancia: Estudios llevados a cabo en ratas han demostrado que el Clopidogrel y/o sus metabolitos son excretados en la leche materna, sin embargo, no se conoce si el fármaco es excretado en la leche humana. Debido a que muchos fármacos son excretados en la leche humana y en virtud del potencial de reacciones adversas serias en el lactante, se deberá decidir si se suspende la lactancia o si se discontinúa el medicamento, tomando en cuenta la importancia del medicamento para la madre. **Uso pediátrico:** La seguridad y efectividad de su empleo en menores de 16 años no se ha establecido. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Los eventos adversos con clopidogrel en general son leves y transitorios y sin relación a la dosis. En general Clopidogrel es bien tolerado; en estudios clínicos controlados se encontraron las siguientes reacciones secundarias y efectos adversos. Trastornos hemorrágicos: La incidencia global de sangrado es la misma para Clopidogrel y ácido acetilsalicílico (AAS) 9.3%; la incidencia de casos graves fue de 1.4% para Clopidogrel y 1.6 para AAS. Hemorragia gastrointestinal: Con el uso de Clopidogrel, 2.0%; con el uso de AAS, 2.7%. Hemorragia intracranial: Clopidogrel 0.4%, AAS 0.5%. Hematológicos: El clopidogrel no se asocia con un incremento en la incidencia de neutropenia y trombocitopenia comparado con AAS. Reacciones gastrointestinales: Los eventos gastrointestinales se han presentado con baja incidencia, siendo los más comunes dolor abdominal, diarrea, gases y constipación. La incidencia de úlceras gástricas y duodenales es menos frecuente que con ácido acetilsalicílico. La diarrea fue el efecto adverso más común. Exantema: Se reportan más episodios en el grupo de Clopidogrel (4.2%) comparados con los pacientes tratados con ASA (3.5%). Trastornos del sistema nervioso central y periférico: La incidencia de cefalea, mareos, vértigos y parestesia es significativamente menor en pacientes con Clopidogrel (22.3%) vs AAS (23.8%). Experiencia poscomercialización: Se ha descrito reacciones de hipersensibilidad principalmente cutáneas: rash maculopapular, o eritematoso, urticaria, prurito, angioedema. Asimismo, muy raramente se han reportado casos de broncoespasmo, reacciones anafilácticas, fiebre, artralgia o artritis, confusión, alucinaciones, alteraciones en el gusto, pruebas anormales de función renal o hepáticas. Los trastornos hematológicos se han presentado muy raramente, así como también se han reportado casos raros de hemorragia en piel, musculoesqueléticas, conjuntival, retinal, ocular, sangrado del tracto respiratorio, epistaxis, hematuria y de heridas quirúrgicas. Los casos de sangrado con desenlace fatal (hemorragias intracraniales, gastrointestinales o retroperitoneales) también son raros. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Inhibidor de glicoproteínas IIb/IIIa: Es posible la interacción farmacodinámica entre Clopidogrel y los inhibidores de glicoproteínas IIb/IIIa, por lo tanto la administración concomitante de estos productos debe usarse con precaución. Ácido acetilsalicílico: El ácido acetilsalicílico no modifica el efecto de Clopidogrel sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero clopidogrel sí potencia el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria inducida por colágeno. La administración concomitante de 500 mg de ácido acetilsalicílico dos veces al día durante 24 horas, no incrementa significativamente la prolongación del tiempo de sangrado inducido por la ingestión de Clopidogrel. Heparina: En un estudio clínico realizado en sujetos sanos, clopidogrel no modificó el efecto de la heparina sobre la coagulación. La administración conjunta de heparina no tuvo efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria producida por clopidogrel. Sin embargo la seguridad de esta combinación no ha sido establecida y en caso de llevarse a cabo deberá vigilarse estrechamente al paciente. Trombolíticos: Se ha estudiado la seguridad de la administración conjunta de clopidogrel, activador de plasminógeno y heparina en pacientes con infarto miocárdico reciente. La frecuencia de sangrado clínicamente significativo fue similar a la observada cuando se administró heparina y activador de plasminógeno simultáneamente con ácido acetilsalicílico. Warfarina: La seguridad de la coadministración de Clopidogrel con warfarina no se ha establecido; en consecuencia, la administración de estos anticoagulantes orales deberá realizarse con precaución. Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): Se realizó un estudio clínico en voluntarios sanos administrando conjuntamente clopidogrel y Naproxeno, observándose un incremento en la pérdida de sangre gastrointestinal oculta. Por consiguiente el riesgo de sangrado gastrointestinal se encuentra potencialmente incrementado, por lo que esta combinación farmacológica deberá ser administrada con precaución. No se presentaron interacciones farmacodinámicas significativas al coadministrar Clopidogrel con atenolol, nifedipino o ambos. La actividad farmacodinámica de clopidogrel no se vio significativamente influenciada por la administración conjunta de fenobarbital, omeprazol y estrógenos. Información procedente de estudios realizados en macromonos de hepatocitos humanos indican que clopidogrel podría inhibir la actividad de uno de los enzimas (CYP 2C2) del citocromo P-450. Este podría llevar a niveles plasmáticos elevados de fármacos como fenitoina y valproato. Ilustraxeno o AINES que son metabolizados por CYP 2C2. Inhibidores de la bomba de protones (IBP): El uso concomitante de Clopidogrel y Omeprazol debido a la coadministración puede resultar en reducciones significativas en los niveles de metabolitos activos de clopidogrel y la actividad antiplaquetaria. Los pacientes con riesgo de ataques cardíacos o derrames cerebrales, a los cuales se les administra clopidogrel para prevenir los coágulos de sangre, no tendrán un completo efecto de anti-coagulación si también toman Omeprazol. Respecto a los inhibidores de la bomba de protones (IBP) clase de fármacos, esta recomendación solo se aplica a Omeprazol y no a todos los IBP. No todos los IBP tienen el mismo efecto inhibitorio sobre la enzima CYP 2C19, que es crucial para la conversión de clopidogrel en su forma activa. Pantoprazol puede ser una alternativa (PP1) para su consideración. Se trata de un inhibidor débil de la CYP 2C19 y tiene menor efecto sobre la actividad farmacológica de clopidogrel de Omeprazol. En estudios clínicos se han administrado en forma concomitante fármacos como: Diuréticos, beta-bloqueadores, inhibidores de la ECA, calcio antagonistas, antiestrogénicos, vasodilatadores coronarios, hipoglucosantes orales y Anticoagulantes, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas. **PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** El Clopidogrel no evidenció efectos carcinogénicos cuando fue administrado en ratones durante 78 semanas y en ratas durante 104 semanas en dosis superiores a 77 mg/kg/día. El Clopidogrel no demostró genotoxicidad en las siguientes pruebas in vitro. Prueba de Ames, prueba de reparación de DNA en hepatocitos de rata, ensayo de mutación genética en fibroblastos de hámster chino y análisis de cromosomas en metafase en linfocitos humanos y en una prueba in vivo. Pruebas de micronúcleos por vía oral en ratón. Se observó que Clopidogrel no representó efecto alguno sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a dosis de 400 mg/kg/día. Administrando dosis de hasta 500 mg/kg/día en ratas y de hasta 300 mg/kg/día en conejos, se observó que el Clopidogrel no tuvo efecto teratogénico. **DOSES Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Dosis oral de Clopidogrel según la indicación: Antiagregante Plaquetario: Una tableta de 75 mg al día. Síndrome coronario agudo (SCA): Primer día de dosis de inicio, Clopidogrel 300 mg (cuatro tabletas de 75 mg) al día, posteriormente 75 mg al día en adición a la terapia estándar, incluyendo ácido acetilsalicílico (AAS, 75-325 mg al día). Intervención coronaria percutánea (ICP) con o sin colocación de Stent: Puede iniciar la administración de Clopidogrel en cualquier momento antes del procedimiento, recomendándose por lo menos 5 horas antes de la intervención, con la siguiente dosis: primer día de tratamiento (dosis de inicio), previa a la intervención, Clopidogrel 300 mg al día (cuatro tabletas de 75 mg), posteriormente continuar con 75-325 mg al día. En caso necesario, puede iniciar el tratamiento con clopidogrel en las primeras horas posteriores a la ICP, siguiendo el mismo esquema. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** Ha sido reportado un caso de sobredosificación deliberada de Clopidogrel en una mujer de 34 años que ingirió 1,050 mg, no hubo efectos adversos ni se aplicó terapia especial alguna y el paciente se recuperó sin secuelas. En voluntarios sanos se han administrado hasta 600 mg de clopidogrel sin aparición de reacciones adversas; en dichos sujetos, el tiempo de sangrado estaba prolongado por un factor de 1.7, el cual es idéntico al observado con la dosis terapéutica de 75 mg/día. En caso de emergencia que requiera revertir de manera aguda el efecto de Clopidogrel, se debe considerar la transfusión plaquetaria. **PRESENTACIONES:** Caja con frasco etiquetado con 14, 28 tabletas de 75 mg e instructivo. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Literatura exclusiva para médicos. Léase instructivo anexo. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. No se use durante la lactancia. El empleo de este medicamento durante el embarazo, queda bajo responsabilidad del médico. Contiene un disecante NO INGERIBLE, consérvese dentro del envase. Este producto contiene Azul No. 1 que puede producir reacciones alérgicas. Hecho en México por: ULTRA LABORATORIOS, S.A. DE C.V. Dr. Roberto Michel No. 2920, Col. Álamo Industrial, C.P. 44460, Guadaluajara, Jalisco, México. Venta Marca Comercial: AGRELESS®, DISTRIBUIDO POR: SIEGFRIED RHEIN, S.A. DE C.V. Calle 2 No. 30, Fracc. Ind. Benito Juárez, C.P. 76120, Querétaro, Querétaro, México. REGISTRO No.: 3032M2011 SSA IV. Autorización para Prescripción realizada de acuerdo a lo establecido en el artículo 42 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad (Última reforma publicada DOF del 19 de Enero del 2012).

Italdermol® G

Triticum vulgare y Gentamicina

ITALDERMOL® G Triticum vulgare y Gentamicina FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada 100 g de Crema contienen: Extracto acuoso de *Triticum vulgare* 15 g Sulfato de Gentamicina equivalente a 100 mg de Gentamicina Excipiente cbp.....100 g **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Italdermol® G es un cicatrizante asociado a un antibiótico aminoglucósido, recomendado en heridas de la piel que requieran estimulación de los procesos de epitelización y cicatrización, que cursen con infección o sospecha de la misma. También se encuentra indicado en: abrasiones, quemaduras, escoriaciones, heridas quirúrgicas dehiscentes o con cicatrización retardada; cierre de heridas por segunda intención, úlceras varicosas y úlceras por decúbito. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula. No debe sustituir al tratamiento específico de heridas y quemaduras complicadas. No se administre en quemaduras de tercer grado o en aquellas cuya superficie corporal sea >20%. **PRECAUCIONES GENERALES:** El uso prolongado de productos de aplicación cutánea, pueden ocasionar dermatitis atópica. El uso de antibióticos tópicos ocasionalmente puede causar el crecimiento de microorganismos oportunistas. Si se desarrolla superinfección, el tratamiento debe ser suspendido e iniciar la terapia pertinente. En caso de uso en superficies corporales extensas, especialmente durante períodos prolongados y en presencia de lesiones con pérdida de continuidad de la piel, se recomienda ser cauteloso, particularmente en poblaciones especiales como pediátrica y en mujeres durante el embarazo. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** La seguridad de Italdermol G® no ha sido probada en mujeres embarazadas, ver precauciones generales. No se recomienda su uso durante la lactancia. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Puede ocurrir hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, que se manifiesta por irritación transitoria (eritema y prurito), usualmente no requiere la suspensión del tratamiento y cederán después de finalizado éste. El uso prolongado y excesivo de gentamicina tópica puede conducir al crecimiento de microorganismos oportunistas y bacterias no susceptibles. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** No se conocen a la fecha. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Ninguna. **DOSES Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Tópica. Italdermol® G crema: Después de hacer un desbridamiento y limpieza de la herida, aplicar una capa delgada de crema sobre la misma dos veces al día, se recomienda cubrir el área con una gasa estéril. La duración del tratamiento se determinará de acuerdo a la respuesta clínica, pudiendo ser de hasta 28 días. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** No se han reportado casos de ingesta accidental. La gentamicina no se absorbe por vía gastrointestinal. Una sobredosificación tópica única no deberá producir síntomas. **PRESENTACIONES:** Caja con tubo con 10g, 30g o 50g. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Este producto no es para uso oftálmico. **NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:** Hecho en México por: Italmex, S.A. Calzada de Tlalpan 3218 Santa Úrsula Coapa, Coyoacán C.P. 04850, México, D.F. **NUMERO DE REGISTRO Reg. No. 279M2009 SSA IV IPP oficio No. 093300CT050725 @= Marca Registrada** **Referencia 1.** Carducci M, et al. Bacteriologic study and clinic observations about the use of fitostimoline in the chronic ulcers of inferior limbs. *Rass Int Clin e Terapia* 1988;Vol.LXVIII(11):1-13. **Aviso de publicidad No: 143300202C7563 SSA**

Italmex
P H A R M A

Italdermol[®] G

Triticum vulgare y Gentamicina

Estimula y favorece la cicatrización

**Rápida recuperación
en heridas infectadas**

Triple acción:

- Cicatrizante
- Regeneradora⁽¹⁾
- Antibiótica

Tubo con 30 g



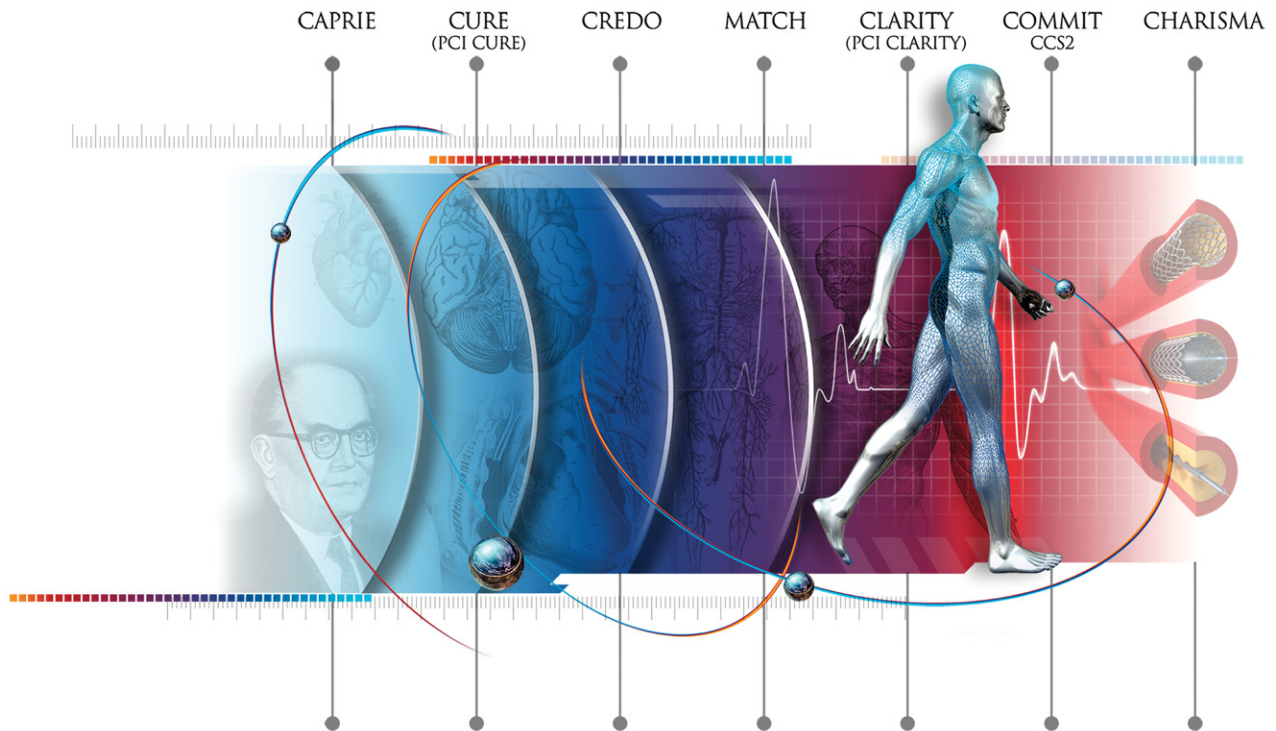
Con Gentamicina al 0.1%
Aplicar 2 veces al día

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

