



EDITORIAL

- 355 **Consejo Mexicano de Medicina Interna**
Roberto López-Espinosa

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 357 **Efecto de moexipril en el índice brazo-tobillo en pacientes hipertensos**
Alberto F Rubio-Guerra, Roberto Medina-Santillán, Herlinda Morales-López, José J Lozano-Nuevo, Ruth S Domínguez-Nariniain, Germán Vargas-Ayala
- 363 **Enfermedad vascular cerebral en el Hospital Ángeles Pedregal: factores de riesgo cardiovascular y pronóstico hospitalario**
Alfredo Aisa-Álvarez, Ricardo Cabrera-Jardines, Alejandra González-Patiño, Ricardo Palma-Carbajal, Enrique Díaz-Greene, Federico Rodríguez-Weber
- 374 **Prevalencia de proteinuria y de proteinuria persistente en jóvenes de una escuela de nivel medio superior en Hidalgo, México**
Erika López-López, Mario Joaquín López-Carbajal, Alicia Armida Ortiz-Gress
- 380 **Metanálisis: prevención primaria de la encefalopatía hepática con lactulosa en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva**
Carlos A Andrade-Castellanos, Luis E Colunga-Lozano
- 389 **Enfermedad renal crónica por estadio secundaria a diabetes**
Rosaura Padilla-Anaya, Enrique Villarreal-Ríos, Emma Rosa Vargas-Daza, Lidia Martínez-González, Lilliana Galicia-Rodríguez, Miguel Ángel Villatoro-Padilla
- 395 **Cambios metabólicos ocasionados por las combinaciones de losartán con hidroclorotiazida o con amlodipino en pacientes hipertensos**
Montserrat Berenice Durán-Salgado, Ana Karen Garro-Almendaro, Alberto Francisco Rubio-Guerra

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 402 **Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto**
Diego Sarre-Álvarez, María Julia Garza-Zúñiga, Federico Rodríguez-Weber, Enrique Díaz-Greene
- 414 **Consenso multidisciplinario de prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad en el varón joven y maduro**
Carlos Lenin Pliego-Reyes, Jesús Alcántar-Ramírez, Alejandro Cárdenas-Cejudo, Karina Díaz-Jiménez, Eduardo Morales-Andrade, Gustavo Ramírez-Wiella, Blanca Ríos-Martínez, Keifa Insoy Sánchez-Lio, Karina Tenorio-Aguirre, Alfredo Torres-Viloria
- 434 **Metástasis cutáneas**
Silvia Méndez-Flores, Michelle Gatica-Torres, Aline Zamora-González, Judith Domínguez-Cherit
- 441 **Comparación de la eficacia de los iDPP-4 actualmente disponibles y ventajas antihiperoglucemiantes de linagliptina en pacientes con diabetes mellitus 2**
Sergio Zúñiga-Guajardo, René Rodríguez-Gutiérrez, Jorge Yamamoto-Cuevas, Sonia Citlali Juárez-Comboni
- 454 **Ébola. Una enfermedad emergente**
Raúl Carrillo-Esper, Juan Alberto Díaz Ponce-Medrano, Carlos Alberto Peña-Pérez, Oscar Iván Flores-Rivera, Iván de Jesús Barragán-Hernández, Elías Hernández-Trujillo, Sandra Estefanía Sáenz-Rodríguez, Amado Quetzalcoatl Nicasio-Delgado

CASOS CLÍNICOS

- 465 **Hipoglucemia autoinmunitaria (síndrome de Hirata). Comunicación de un caso en la Ciudad de México**
Pamela Orozco-Olguín, Ricardo Daniel Romero-Morelos, Medardo Quintero-Beltrán, Miguel Ahumada-Ayala
- 472 **Tratamiento de la pancreatitis aguda grave con bloqueo epidural**
Raúl Carrillo Esper, Jorge Luis Pineda-Castillejos, Itzel Lazcano-Romano
- 478 **Papel del manganeso en la degeneración hepatolenticular: complicación subestimada de la encefalopatía hepática**
Daniel Rebolledo-García, Alberto Espay, Guillermo A Espinoza, Sergio Contreras-Garduño, Zhenia Rebolledo-Rodríguez
- 485 **Tifus murino o endémico**
Jesús García-Acosta, César Raúl Aguilar-García
- 491 **Síndrome de Wallenberg**
José O Ulloa-Alday, Sergio A Cantú-Ibarra, Mario G Melo-Sánchez, Daysi N Berino-Pardo

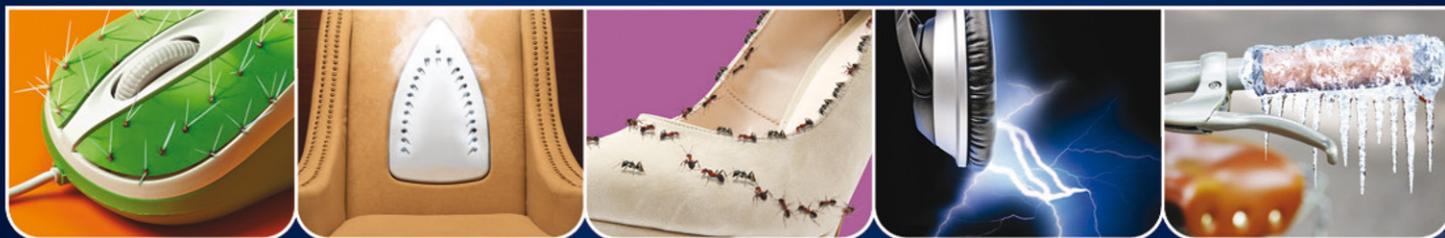
RINCÓN DEL INTERNISTA

- 499 **Caduceo. Ocho relatos desoladores por insanos**
Adriana Azucena Rodríguez
- 503 **Miguel Ángel. Una vida épica**
Sergio Emilio Prieto-Miranda

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.

Thioctacid® 600 HR

Ácido tióctico

Único tratamiento etiopatogénico
de la PoliNeuropatía Diabética

Reduce
significativamente
la sintomatología:

- Dolor
- Ardor
- Adormecimiento
- Parestesia



Dosis:

Inicial: 1,200 mg por 4 semanas

Mantenimiento: 600 mg por al menos 16 semanas

Restablece la función
del nervio periférico

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA.

THIOCTACID® 600 HR

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA.

Ácido Tióctico

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN.

Tabletas

Cada TABLETA contiene:

Ácido Tióctico: 600 mg

Excipiente cpb 1 tableta

Thioctacid® 600 HR
Acido tióctico



4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS. Thioctacid® 600 HR está indicado para el tratamiento etiotropo y sintomático de la polineuropatía diabética periférica (sensitivo-motora). El Ácido Tióctico tiene como propiedad principal ser un regulador metabólico, un antioxidante natural, un inhibidor de radicales y actuar como coenzima en los complejos multienzimáticos mitocondriales. **PROPIEDADES.** El Ácido Tióctico es una sustancia natural del organismo que posee actividad biológica en el metabolismo energético a nivel de la mitocondria. Tiene función como coenzima en los complejos piruvato deshidrogenasa, α -cetoglutarato deshidrogenasa y en las ramas de las cadenas del complejo del ácido α -ceto deshidrogenasa. La deficiencia del Ácido Tióctico o su bloqueo, que ocurre en diversas intoxicaciones o trastornos metabólicos, producen concentraciones patológicamente elevadas de ciertos productos de degradación, tales como cuerpos cetónicos. Esta situación modifica el metabolismo oxidativo (glucólisis aeróbica) de las siguientes dos maneras: 1. El piruvato, producto de la degradación de los carbohidratos y ciertos aminoácidos, solo puede ser gradualmente integrado al ciclo del ácido cítrico a través del complejo piruvato deshidrogenasa. 2. La conversión gradual del complejo α -cetoglutarato deshidrogenasa disminuye la velocidad de todas las reacciones de los ciclos cítricos impidiendo el funcionamiento de la cadena respiratoria. El Ácido Tióctico es también un potente antioxidante. Puede neutralizar una gran variedad de diferentes radicales libres los cuales dañan las células. El Ácido Tióctico es un miembro importante de la red de antioxidantes, que consisten de Vitamina E, ascorbato y glutatión. Así mismo, tiene la propiedad de regenerar algunos antioxidantes como el glutatión. **5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS.** Farmacodinamia. La hiperglucemia ocasionada por la diabetes Mellitus ocasiona acumulación de glucosa en la matriz de las proteínas de los vasos sanguíneos y formación de "productos finales avanzados de la glucosilación no enzimática". Este proceso lleva a la reducción del flujo sanguíneo endoneural e hipoxia/isquemia endoneural, que está asociada con incremento en la producción de radicales libres de oxígeno que dañan al nervio periférico. Así mismo, se ha observado el agotamiento de antioxidantes como el glutatión en el nervio periférico. En investigaciones realizadas en ratas, se encontró que el Ácido Tióctico interactúa con los procesos bioquímicos en la neuropatía diabética inducida por Estreptozotocina, al mejorar el flujo sanguíneo endoneural incrementando el nivel antioxidante fisiológico del glutatión; y como antioxidante, reduce los radicales libres de oxígeno en el nervio del paciente diabético. Como cofactor metabólico, el Ácido Tióctico mejora la utilización de la glucosa y los niveles de energía (fosfato de creatinina) en el nervio periférico. Estos efectos fisiopatológicos del Ácido Tióctico llevan a mejorar la función nerviosa, que fue evaluada por la medición electrofisiológica de la velocidad de conducción sensitivomotora del nervio. Estos resultados indican que la función sensorial y la sintomatología en los nervios periféricos pueden ser mejorados por el Ácido Tióctico. Esto se relaciona con mejoramiento en el cuadro clínico de la polineuropatía diabética que consiste de síntomas neuropáticos como son parestesia, ardor, prurito, entumecimiento y formicación. Experimentalmente, se observó que el Ácido Tióctico mejora la utilización de glucosa. Se asemeja a la insulina durante la activación de la captura de glucosa por nervio, músculo y células adiposas vía fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K). **Farmacocinética.** Después de la administración intravenosa de Thioctacid® 600 T, la vida media plasmática del Ácido Tióctico es de aproximadamente 25 min y la depuración plasmática total es de 9 - 13 mL/min/kg. Al final de un periodo de infusión de 12 minutos de 600 mg, se encontraron niveles plasmáticos de 47 μ g/ml aproximadamente. Después de la administración de Thioctacid® 600 HR por vía oral en humanos, el Ácido Tióctico es rápidamente absorbido. Debido a la rápida distribución en tejidos, la vida media plasmática del Ácido Tióctico en humanos es de 25 minutos aproximadamente. En la administración de 600 mg de Ácido Tióctico por vía oral se encontraron concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 4 μ g/ml después de 30 minutos. En estudios pre-clínicos realizados en animales (ratas y perros), se usaron marcadores radioactivos para demostrar la vía de eliminación predominantemente renal, de un 80-90%, específicamente, en la forma de metabolitos. En humanos, sólo pequeñas cantidades de la sustancia inactiva es recuperada en la orina. Durante la biotransformación, la forma oxidada del Ácido Tióctico (puentes disulfuro en la molécula) se intercambia por la forma reducida dihidratada con dos grupos tiol (sulfhidrilo) libres, predominantemente por vía del acortamiento oxidativo de las cadenas laterales (p-oxidación) y/o por S-metilación de los tioles correspondientes. Ambos compuestos, en especial la forma dihidratada, tienen importantes efectos antitóxicos. Protegen a la célula de la acción nociva de los metales pesados y de los radicales libres que se producen del metabolismo intermedio o durante la degradación de sustancias exógenas no naturales. **6. CONTRAINDICACIONES** Thioctacid® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Ácido Tióctico o cualquiera de los componentes de la formulación. **Niños y adolescentes.** No se cuenta con información clínica disponible para la administración en niños y adolescentes. Por tanto, el producto no deberá ser usado en estos grupos de edad. **7. PRECAUCIONES GENERALES** Advertencias y precauciones especiales para su uso. El consumo regular de alcohol representa un factor de riesgo significativo para la ocurrencia y progresión de los cuadros clínicos de neuropatía, y puede interferir con el tratamiento. Se recomienda que los pacientes con polineuropatía diabética se abstengan del consumo de alcohol, tanto como sea posible. Esto mismo aplica a los periodos inter-tratamiento. **8. PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA** Estudios en toxicología de la reproducción no indican influencia del producto en la fertilidad o el desarrollo embrionario temprano. No hay datos del paso del Ácido Tióctico a la leche materna. De acuerdo con los principios generales con relación a la administración de medicamentos, Thioctacid® 600 HR y Thioctacid® 600 T, sólo podrán ser utilizados en mujeres embarazadas o lactando después de una cuidadosa evaluación riesgo - beneficio. **9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS** Durante la administración de Thioctacid®, la glucemia puede disminuir debido al mejoramiento en la utilización de glucosa. En estos casos se han descrito síntomas que asemejan hipoglucemia, incluyendo mareo, diaforesis, cefalea y alteraciones visuales. En casos muy raros (<0.01%), síntomas gastrointestinales, ej. Náusea, vómito, dolor gástrico o intestinal así como diarrea. Así mismo, se pueden observar reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupciones de la piel, urticaria y prurito. En casos muy raros, después de la administración oral, se ha reportado pérdida temporal del sentido del gusto. **10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO**

GÉNERO Debido a que el efecto hipoglucemiante de la insulina o hipoglucemiantes orales puede ser intensificado, se recomienda el monitoreo regular de la glucemia, particularmente al inicio del tratamiento con Thioctacid®. En casos aislados, podrá ser necesario reducir la dosis de insulina o de hipoglucemiantes orales a fin de evitar los síntomas de hipoglucemia. El efecto terapéutico del Cisplatino puede ser reducido si Thioctacid® (600 HR ó 600 T) es administrado concomitantemente. El Ácido Tióctico es un quelante de metales. Para consideraciones fundamentales, Thioctacid® 600 HR no deberá ser administrado concomitantemente con compuestos metálicos (p.e. productos con hierro, magnesio o productos lácteos, debido al contenido de Calcio) Thioctacid® 600 HR debe ser tomado 30 minutos antes de los alimentos y se deberá evitar la ingesta de estos productos con Thioctacid® 600 HR (2 horas antes y 4 después). **11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE LABORATORIO** No se ha detectado ninguna alteración relacionada con la administración de Ácido Tióctico. **12. PRECAUCIÓN Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD** Información de seguridad pre-clínica **Toxicidad aguda y crónica.** El perfil de toxicidad se caracteriza por síntomas que igualmente afectan al sistema nervioso central y vegetativo (Ver sobredosisificación e ingesta accidental). Después de la administración repetida, se encontró que el hígado y el riñón son los órganos blanco. **Mutagénesis y carcinogénesis.** Las investigaciones del potencial mutagénico no demostraron alguna forma de mutación genética o cromosómica. Un estudio de carcinogénesis con la administración oral en ratas, no reveló potencial oncogénico del Ácido Tióctico. Un estudio sobre el efecto promotor de tumores del Ácido Tióctico en relación con el carcinógeno N-nitroso-dimetilamina (NDEA) produjo resultados negativos. **Toxicidad de la reproducción.** El Ácido Tióctico no influye en la fertilidad y/o en el desarrollo embrionario temprano de las ratas a la dosis máxima de 68.1 mg/ kg. Después de la Inyección intravenosa en conejos no se encontraron malformaciones por arriba del rango de toxicidad materna. **13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN Thioctacid® 600® HR - ORAL** Dependiendo de la severidad del cuadro clínico, una tableta de Thioctacid® 600 HR cada 12 ó 24 horas, aproximadamente 30 minutos antes de los alimentos. En casos de síntomas severos de polineuropatía diabética periférica (sensomotora) se recomienda iniciar el tratamiento con la terapia parenteral. Thioctacid® 600 HR deberá ser tragado por completo con suficiente líquido y con el estómago vacío. El consumo concomitante de alimentos puede reducir la absorción del Ácido Tióctico. Por tanto, es recomendable tomar la dosis completa diaria media hora antes del desayuno, especialmente en pacientes que muestran tiempo de vaciado gástrico prolongado. **DURACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN** Debido a que la neuropatía diabética es una enfermedad crónica, podría ser necesario tomar Thioctacid® 600 HR como tratamiento a largo plazo. El médico tratante decidirá la duración del tratamiento en cada caso individual. Resultados clínicos en pacientes con polineuropatía diabética establecen que es recomendable la administración de Thioctacid® 600 HR durante, por lo menos, 3 meses. **DURACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN** Para el tratamiento de la polineuropatía diabética es indispensable el control óptimo de la enfermedad. Basados en los datos disponibles, el tratamiento con Thioctacid® 600 T deberá iniciarse por vía intravenosa en infusión continua con solución salina fisiológica 0.9%. El tratamiento inicial deberá durar cuando menos 3 semanas, recomendándose extenderse hasta 4 semanas para lograr mejores resultados. La ventaja de iniciar el tratamiento con Thioctacid® 600 T por vía intravenosa es lograr, en un periodo corto de tiempo, una remisión adecuada de la sintomatología de los pacientes. En el caso de que no sea posible la utilización intravenosa de Thioctacid® 600 T, se recomienda la utilización de Thioctacid® 600 HR a la dosis de 600 mg tres veces al día⁽²⁾, media hora antes de cada alimento hasta completar el esquema terapéutico inicialmente propuesto 3-4 semanas. Posteriormente continuar el tratamiento con Thioctacid® 600 HR cada 12 horas durante 90 días. (2) K.J. Ruhnau, HP et al. Effects of a 3 week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. British Diabetic Association. Diabetic Medicine. 1999; 16:1040-1043. **14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL** Después de la administración accidental o premeditada de dosis orales entre 10 y 40 g de Ácido Tióctico junto con alcohol, se han observado serios signos de intoxicación que en ocasiones pueden provocar la muerte. Los signos clínicos de intoxicación se pueden manifestar inicialmente en la forma de agitación psicomotriz o pérdida de la conciencia. El curso de la intoxicación es típicamente acompañada de convulsiones generalizadas y desarrollo de acidosis láctica. Así mismo, se han descrito las consecuencias de la intoxicación con dosis altas de Ácido Tióctico, entre ellas: hipoglucemia, estado de choque, rhabdomiólisis, hemólisis, coagulación intravascular diseminada (CID), depresión de médula ósea y falla orgánica múltiple. **Medidas terapéuticas en casos de intoxicación.** Si existe sospecha de intoxicación con Thioctacid® 600 HR (ej. > 10 tabletas de 600 mg en adultos y > 50 mg/kg por peso corporal en niños) se requiere la hospitalización inmediata así como el inicio de las medidas terapéuticas generales para los casos de intoxicación (ej. Inducción de vómito, lavado gástrico, uso de carbón activado, etc.) El tratamiento de las convulsiones generalizadas, acidosis láctica y otras consecuencias de la intoxicación que amenacen la vida deberán ser orientadas a los principios de la terapia intensiva moderna y podrán ser sintomáticos. A la fecha, los beneficios de la hemodiálisis, hemoperfusión o técnicas de hemofiltración a fin de acelerar la eliminación del Ácido Tióctico no han sido confirmados.

15. PRESENTACIONES

Caja con frasco con 30 tabletas.

16. RECOMENDACIONES DE ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 25° C y en un lugar seco. Protéjase de la luz

17. LEYENDAS DE PROTECCION

Su venta requiere receta médica. Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO.

Hecho en Alemania por:
MEDA Manufacturing GmbH
Neurather Ring 1
51063 Koin
Alemania

Para:
MEDA Pharma GmbH & Co. KG.
Benzstrasse 1,
61352 Bad Homburg
Alemania

Distribuido por:
Bayer de México, S.A. de C.V.
Carr. México-Toluca Km 52.5
C.P. 52000, Lerma, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SSA

Reg. No. 594M2004 SSA IV



Avestrep[®]

Moxifloxacino

Potencia sin resistencia¹

👊 **Avestrep[®] contiene un grupo C-8 Metoxi:**²

- Aumenta la **actividad bactericida**
- Disminuye selección de mutantes resistentes
- Incrementa la actividad contra **Gram +**

👊 **Avestrep[®] posee buena absorción, difusión y biodisponibilidad**³

👊 **Avestrep[®] tiene rápida actividad bactericida**^{2,3}

Mejora el apego al tratamiento por

1 toma al día x 7 días.^{3,4}

Reg. No. 184M2014 SSA IV



Presentación:
Caja con 7 tabletas 400 mg.

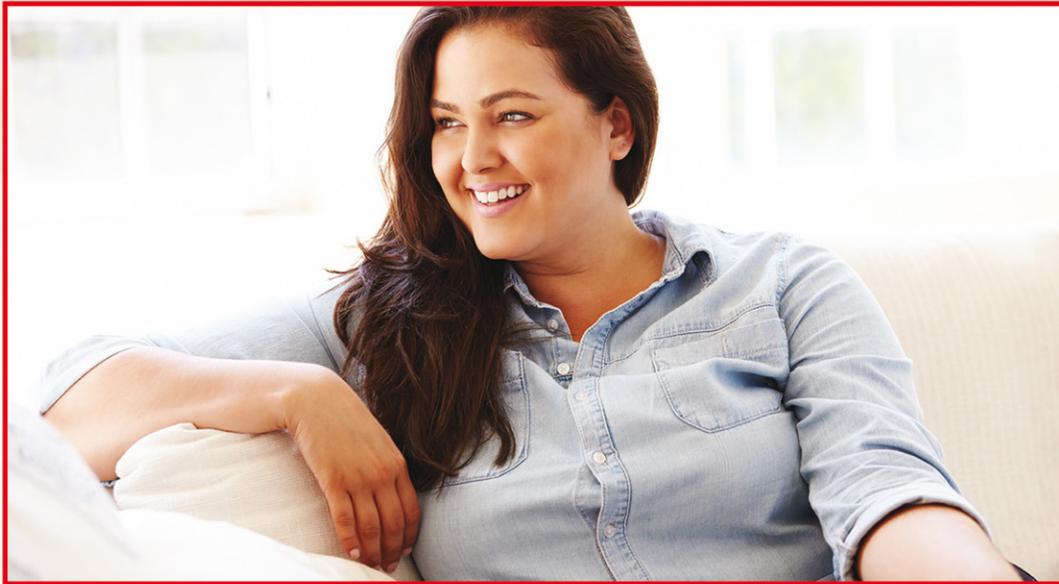
Referencias: 1. Rossi F. Streptococcus pneumoniae: susceptibility to penicillin and moxifloxacin. J Bras Pneumol. 2012;38(1): 66-71. 2. Kuzman L, et al. Efficacy and safety of moxifloxacin in community acquired pneumonia: a prospective, multicenter, observational study (CAPRIVI). BMC Pulm Med. 2014; 30: 1-14. 3. Up to Date: Moxifloxacino 4. Carral N, et al. Impact of poor compliance with levofloxacin and moxifloxacin on respiratory tract infection antimicrobial efficacy: A pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation study. International Journal of Antimicrobial Agents 45(2015): 79-83.



Conagrad®

NUEVO

Solución integral a la obesidad



La obesidad es un problema importante de salud pública a nivel mundial y se asocia a una mayor probabilidad de padecer:

- **Hipertensión**
- **Dislipemia**
- **Diabetes tipo 2**

El tratamiento actual de la obesidad debe ser **eficaz**, bien tolerado, sostenible y sobre todo, **seguro**.

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 Córdoba Pluma

Haiko Nellen Hummel

Comisión de Investigación

Guadalupe Castro Martínez

Alberto F Rubio Guerra

Comisión de Difusión de la Medicina Interna

Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra

4

Volumen 31
julio-agosto, 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.

Conagrad®



Conagrad®. Orlistat. Forma farmacéutica y formulación.

Cada cápsula contiene:

Orlistat	120 mg	60 mg
Excipiente cbp	1 cápsula	1 cápsula

Indicaciones terapéuticas: Conagrad es un Inhibidor reversible de las lipasas. Está indicado como tratamiento farmacológico para producir una pérdida de peso en personas con sobrepeso y obesidad exógena (índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 Kg/m² o con sobrepeso (IMC ≥ 28 Kg/m²), incluyendo aquellos grupos de pacientes en los que estas condiciones se acompañan con factores de riesgo asociados tales como: a) pacientes con diabetes tipo II, b) pacientes con intolerancia a la glucosa, c) pacientes con hiperinsulinemia, d) pacientes con hiperlipidemia e) pacientes con hipertensión y pacientes cuya reducción de las grasas viscerales es recomendada. El efecto terapéutico beneficioso se evidencia con la administración a largo plazo, la pérdida de peso depende también de la dieta hipocalórica moderada y de un programa de actividad física. La pérdida de peso se empieza a manifestar 2 semanas después de haber iniciado el tratamiento. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al compuesto contenido en la fórmula. Síndrome de mala absorción crónica, colestasis, nefrolitiasis por oxalato de calcio y menores de 18 años. **Precauciones generales:** Si se toma Orlistat con comidas con un alto contenido de grasas, esto puede aumentar la posibilidad de reacciones adversas gastrointestinales. Orlistat debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de hiperoxaluria o nefropatía por oxalato de calcio. Puede ser necesario ajustar las dosis de hipoglucemiantes en pacientes con diabetes tipo 2 debido a la mejoría en el control metabólico tras la reducción del peso en estos pacientes. Los pacientes con diabetes tipo 1 necesitan un monitoreo regular cuando se les administra Orlistat para el manejo de la obesidad. Para prevenir falla de los anticonceptivos orales que pudiese ocurrir en los casos de diarrea grave, se recomienda utilizar adicionalmente otro método anticonceptivo. En terapias a largo plazo pueden requerirse suplementos de vitaminas liposolubles. Orlistat debe ser discontinuado después de 12 semanas si la pérdida de peso obtenida no corresponde por lo menos al 5% del peso corporal inicial.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia: No se use durante el embarazo ni el periodo de lactancia. **Reacciones secundarias y adversas:** Considerando que Orlistat se absorbe en un mínimo porcentaje, las reacciones secundarias y adversas que se han reportado mayormente se limitan al tracto gastrointestinal y habitualmente son leves y transitorios, y se presentan al inicio del tratamiento, e incluyen heces blandas o líquidas, aumento en la frecuencia de la defecación, urgencia fecal, manchas de grasa, heces grasosas, incontinencia fecal, goteo grasoso por el ano, flatulencia, dolor abdominal, náusea y vómito. Mientras mayor sea el contenido de grasa en la dieta, existe mayor posibilidad de presentar estos efectos secundarios, por lo que es recomendable aconsejar al paciente que siga una dieta con poco contenido de grasas. Los efectos adversos registrados con mayor frecuencia durante el tratamiento con Orlistat son las alteraciones gastrointestinales, como tenesmo rectal e incontinencia, flatulencia y esteatorrea; estos efectos adversos pueden minimizarse reduciendo la cantidad de grasa en la dieta. Rara vez se han observado otros efectos adversos como alteraciones dentales y gingivales, cefalea, ansiedad, fatiga y ciclos menstruales irregulares. Se ha observado que los efectos secundarios de tipo gastrointestinal se presentan con menor intensidad a la dosis de 60 mg. Se han reportado casos raros de infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, influenza e hipersensibilidad. Los principales síntomas clínicos son: prurito, exantema cutáneo, urticaria, angioedema, broncoespasmo y anafilaxia. Se ha reportado además erupción bulosa, y casos excepcionales de hepatitis que pueden ser graves. No se ha establecido una relación causal o mecanismo fisiopatológico entre la hepatitis y la terapia con Orlistat. **Interacciones medicamentosas y de otro género.** Orlistat puede reducir la absorción de las vitaminas liposolubles A, D, E, K y beta caroteno, si fuera el caso, se recomienda tomarse el complemento vitamínico por lo menos dos horas antes. En pacientes que toman warfarina y otros anticoagulantes, el índice internacional normalizado (INR) debe monitorizarse durante el tratamiento. Orlistat puede causar reducción de concentraciones de ciclosporina a niveles subterapéuticos en receptores de trasplantes, lo que se considera importante ya que esto puede inducir un rechazo agudo del trasplante. Los pacientes que reciben tratamientos con anticonvulsivos lipofílicos (lamotrigina, ácido valproico, vigabatrina, gabapentina) conjuntamente con Orlistat deben ser monitoreados. La administración oral de amiodarona durante el tratamiento con Orlistat, demostró una reducción del 25 al 30% en la exposición sistémica a la amiodarona. Desmetilamiodarona. Orlistat puede interferir la absorción intestinal de tiroxina en pacientes bajo tratamiento con esta hormona. En pacientes tratados con medicamentos antidiabéticos (sulfonilureas, metformina), se requiere un control regular de la glucemia y ajuste de las dosis para evitar posibles episodios de hipoglucemia. **Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio:** En las determinaciones de grasa fecal, el efecto de Orlistat es observado a las 24 horas de la administración. Después de la suspensión del fármaco, el contenido de grasa fecal retorna generalmente a niveles basales en 48 a 72 horas. Se ha reportado disminución de los niveles de protrombina, incremento en los niveles de transaminasas y de fosfatasa alcalina. **Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:** En los estudios de reproducción animal, no se observaron efectos de carcinogénesis, mutagénesis, embriotóxicos, teratogénicos ni sobre la fertilidad, sin embargo, no se recomienda la administración de Orlistat durante el embarazo ni la lactancia. **Dosis y vía de administración:** Vía de administración: oral. Se recomienda tomar una cápsula de 60 o 120 mg 3 veces al día, durante las comidas, inmediatamente antes o hasta una hora después de estas. No duplique la dosis recomendada. No tomar más de 3 cápsulas diarias. Debe interrumpirse el tratamiento con Orlistat si no se elimina al menos el 5% del peso corporal durante las primeras doce semanas de tratamiento. El paciente debe seguir un plan de alimentación nutricionalmente equilibrado y moderadamente hipocalórico rico en frutas y legumbres, que contenga aproximadamente el 30% de las calorías provenientes de la grasa. La ingesta diaria de grasas, carbohidratos y proteínas debe distribuirse en los tres alimentos principales. No se han establecido la seguridad y eficacia de Orlistat en menores de 18 años, por lo cual no se recomienda su administración en este grupo de pacientes. **Manifestaciones y manejo de la sobredosis o ingesta accidental:** Hasta el momento no se han notificado, sin embargo si se presenta se recomiendan medidas generales. **Presentaciones:** Caja con 30 cápsulas de 60 mg. Caja con 30 cápsulas de 120 mg. **Recomendaciones sobre almacenamiento:** Consérvese a no más de 25°C y en lugar seco. **Leyendas de protección:** Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños. No se utilice por más de 1 año. No se use en el embarazo o lactancia y menores de 18 años.

Hecho en México por:

Laboratorios Senosiain S.A. de C.V.

Ex Hacienda Santa Rita. Camino a San Luis Rey No. 221. C.P. 38137.

Celaya, Guanajuato. México.

No. de Reg. 234M2014 SSA IV

No. de entrada: 153300202c1760



Senosiain®

COMA-01A-15

Neuroflax®

Cobamamida / Tiocholchósido

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

Forma farmacéutica y formulación: Solución. El frasco ampulla con liofilizado contiene: Cobamamida 20 mg. Excipiente c.b.p. La ampolleta con diluyente contiene: Tiocholchósido 4 mg. Vehículo c.b.p. 4 mL. **Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de algias y contracturas de origen reumático, traumatológico y neurológico: neuralgias, lumbalgias, dorsalgias, lumbociática, lumbosartrosis, algias cervicales y cervicobraquiales, síndromes radiculares, curalgias, mialgias, algias postfractura, traumatismos diversos y contracturas musculares. **Contraindicaciones:**

• Hipersensibilidad conocida al tiocholchósido o a cualquiera de los componentes de la fórmula. • Embarazo y lactancia. • Sujetos con antecedentes alérgicos (asma, eczema). • Reacciones vasovagales previas, debidas a la administración de tiocholchósido. • Hipersensibilidad conocida a la colchicina, o a sus derivados. **Precauciones generales:** El tiocholchósido 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 tiocholchósido 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 tiocholchósido 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 tiocholchósido 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 tiocholchósido; • 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 metabolismo más importante es enoégenico, se ha encontrado que el tiocholchósido está libre de potencial mutagénico cuando se usa a las dosis terapéuticas. Se encontró un efecto teratogénico y toxicidad perinatal del tiocholchósido a dosis altas. No existe evidencia de efectos teratogénicos del tiocholchósido a dosis de hasta 3 mg/kg/día. El tiocholchósido no indujo efectos adversos en la fertilidad, a pesar de la actividad enoégenica de su metabolismo. **Dosis y vía de administración:** Instrucciones de aplicación. Con jeringa y aguja esterilizadas, nuevas, introduzca el contenido de la ampolleta en el frasco ampulla y agítelo. Hecha la mezcla, la actividad terapéutica se mantiene intacta durante 3 días si se conserva en lugar fresco, con o sin caja. Tratamiento de ataque: un frasco ampulla cada 12 horas, durante 3 días, por vía intramuscular profunda. Tratamiento de sosten: un frasco ampulla cada 24 horas, por vía intramuscular profunda, hasta la desaparición de la sintomatología. En crónicas y alteraciones de los nervios sensitivos periféricos, se suprime el dolor en aproximadamente 48 horas; en algias crónicas con contracturas muy severas se requiere de 10 a 15 días de tratamiento. Una vez resuelto el cuadro agudo, se aconseja un tratamiento de sosten 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 sobredosis o ingesta accidental:** No se han reportado síntomas específicos de sobredosisación en pacientes tratados con tiocholchósido. En caso de haber sobredosisación, se recomienda supervisión médica y medidas sintomáticas. **Presentaciones:** Caja con 1 frasco ampulla con liofilizado y 1 ampolleta con diluyente. Caja con 3 frascos ampulla con liofilizado y 3 ampolletas con diluyente. **Leyendas de protección:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. No se use en el embarazo, lactancia ni en menores de 15 años. No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. No se administre si el cierre ha sido violado. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx. **Nombre y domicilio del laboratorio:** Hecho en México por: Sanofi-Aventis de México, S.A. de C.V. Acueducto del Alto Lerma No. 2, Zona Industrial Ocoyoacac, C.P. 52740, Ocoyoacac, México. Para: Dinafarma S.A. de C.V. Circuito Hemesio 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 secretaria:** Reg. No. 121M79 SSA IV

Referencias:

1. Umkar AR, Bavaskar SR, Yewale PN. Tiocholchósido as a muscle relaxant: A review. Int J Pharm Bio Sci. 2011;1(3):364-371.
2. Tuzun F, Unalan H, Onur N, et al. Multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of tiocholchósido 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 + tiocholchósido (acenac-MR) in the treatment of acute low back pain. J Indian Med Assoc. Jan 2012;110(1):56-58.
5. Ketenci A, Özcan E, Karamursel S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of tiocholchósido and tizanidine in patients with acute low back pain. Int J Clin Pract. Jul 2005;59(7):764-770.

Núm. de entrada: 143300202C1248



sanfer®

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.SSAIV



Reg. No. 451M2002.SSAIV

**Agradable
sabor cereza**

Para pacientes
pediátricos



Vontrol®

Clorhidrato de Difendol

VONTROL® Difendol Inyectable. **INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA IPP-R FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:** Cada inyectable contiene: Clorhidrato de difendol, equivalente a...40 mg de difendol 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 difendol 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 difendol no está indicado en náusea y vómito del embarazo ya que no se ha establecido el valor terapéutico y la seguridad en esta indicación. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Se ha informado de alucinaciones auditivas y visuales, desorientación y confusión mental. Aunque raro, puede ocurrir adormecimiento, sobreestimulación, depresión, alteraciones del sueño, boca seca, irritación gastrointestinal (náuseas o indigestión) o visión borrosa. Algunas veces puede ocurrir mareo, rash cutáneo, malestar general y cefalea. Se ha reportado ligera ictericia de relación dudosa al uso de difendol. 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 difendol. **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 sinusual 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 o en la venoclisis 1 ml (20 mg). Si los síntomas persisten, se puede aplicar otro ml una hora después. Posteriormente se deberá cambiar a la vía oral o intramuscular. La dosis total en 24 horas no deberá exceder de 300 mg. No se recomienda la administración subcutánea. Debe tenerse cuidado para evitar la infiltración subcutánea o perivascular. **NOTA:** VONTROL no se recomienda para niños menores de 6 meses de edad. No se recomienda la administración intravenosa o subcutánea a niños de cualquier edad. **Dosis PEDIATRICA** para náuseas y vómito: La dosis en niños se calcula mejor por peso corporal a 0.5 mg/kg de peso por vía intramuscular. Normalmente, en los niños no debe administrarse con una frecuencia menor de 4 horas. Sin embargo, si persisten los síntomas después de la primera dosis se puede repetir una dosis oral después de una hora. De ahí en adelante la dosis será administrada cada 4 horas según sea necesario. La dosis total en 24 horas no deberá exceder 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 ampollitas 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: Grimmann, 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. Naucalpan de Juárez, México.

VONTROL® Difendol Tabletas. **FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:** Cada tableta contiene: Clorhidrato de difendol, equivalente a 25 mg. de difendol. 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 difendol 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 difendol no está indicado en náusea y vómito del embarazo ya que no se ha establecido el valor terapéutico y la seguridad en esta indicación. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Se ha informado de alucinaciones auditivas y visuales, desorientación y confusión mental. Aunque raro, puede ocurrir adormecimiento, sobreestimulación, depresión, alteraciones del sueño, boca seca, irritación gastrointestinal (náuseas o indigestión) o visión borrosa. Algunas veces puede ocurrir mareo, rash cutáneo, malestar general y cefalea. Se ha reportado ligera ictericia de relación dudosa al uso de difendol. 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 difendol. **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: Grimmann, 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 Naucalpan 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 a 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 133300202C0772



INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA IPP-R. STADIUM® Dexametoprolol. Tabletas. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION: Cada tableta contiene: Dexametoprolol trometamol equivalente a 12.5 mg de dexametoprolol. 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 dexametoprolol y a cualquier otro AINE, pacientes con úlcera gastrointestinal, enfermedad de Crohn, trastornos hemorrágicos y de la coagulación o si están tomando anticoagulantes; asma, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal moderada a severa, insuficiencia hepática grave, embarazo y lactancia, menores de 18 años. **PRECAUCIONES GENERALES:** La seguridad en niños no ha sido establecida. STADIUM® puede producir lesiones en la mucosa gastrointestinal y dar lugar a sangrado. Los pacientes ancianos están más predispuestos a sufrir sangrado gastrointestinal y/o perforación, que a menudo son dosis dependientes, y pueden presentarse sin síntomas o sin historia previa en cualquier momento del tratamiento. En caso de sangrado gastrointestinal o ulceración, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato. Efectos renales: STADIUM® debe utilizarse con precaución en pacientes con disfunción renal moderada a severa, y en sujetos que predispongan a la retención de líquidos, que reciben diuréticos, o con predisposición a la hipovolemia. Otras alteraciones: Se han reportado casos aislados de anafilaxia y edema facial. Al igual que con otros AINES podría presentarse meningitis aséptica, la cual podría ocurrir en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo; reacciones hematológicas (púrpura, anemia aplásica y/o hemolítica) y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular. Puede producir efectos débiles a moderados sobre la capacidad de conducción de vehículos o de utilizar maquinaria, debido a la posibilidad de aparición de vértigo o somnolencia. Advertencias: STADIUM® no debe utilizarse en combinación con otros AINES. Pacientes ancianos, mayores de 65 años. Como sucede con todos los AINES el riesgo de efectos secundarios en pacientes ancianos es mayor. Se recomienda utilizar la dosis de 50 mg/día, dado que la vida media en plasma es más prolongada y la depuración plasmática menor. El uso concomitante con heparina de bajo peso molecular no mostró efectos en la coagulación; sin embargo, los pacientes que reciben adicionalmente otra terapia que interfiera con la hemostasia deberán ser vigilados. **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO, DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** STADIUM® no debe administrarse durante el embarazo y la lactancia. Los AINES pueden bloquear las contracciones uterinas y retardar el parto. Pueden inducir constricción intrauterina o cierre del conducto arterioso conduciendo a la hipertensión pulmonar neonatal y a la insuficiencia respiratoria. Los AINES pueden deprimir la función plaquetaria fetal e inhibir la función renal del feto, resultando en una oligohidramnios y anuria neonatal. Se desconoce si el dexametoprolol 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, urticaria, trastornos menstruales y prostáticos. Reportes aislados (<0.01%): neutropenia, trombocitopenia, taquicardia, broncoespasmo y reacciones de fotosensibilización. **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 metotrexato (≥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 IECAs 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 sulfonilúreas puede aumentar el efecto hipoglucémico. Asociaciones que deben tomarse en cuenta: β-bloqueadores asociados con AINES pueden disminuir su acción antihipertensiva; Probenecid puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dexametoprolol; con ciclosporina puede presentarse nefrotoxicidad; con trombolíticos se incrementa el riesgo de sangrado; con glucosídeos cardíacos puede incrementar las concentraciones de glucosídeos 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 dexametoprolol 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:** Grimmann, 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, Naucalpan de Juárez, México.

REFERENCIAS: 1.- Pinteño M, Puigventos F. Dexametoprolol 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. Dexametoprolol Trometamol. Madrid: CHU. Juan Canalejo; 2007. 3.- Sánchez-Carpeta J, Domínguez-Hervella F, García I, et al. Dexametoprolol intravenoso frente a metamizol seguidos de tratamiento oral en cólico renal agudo. Annual Scientific Meeting, Glasgow: The Pain Society; 2003:26-29. 4.- Durán E, Benito C. Dexametoprolol 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



Una tableta de 25 mg
cada 8 hrs.

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 crónicas¹**

- 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}**





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 cbp 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 pirrolidono-carboxílico. Las sales del ácido pirrolidono-carboxílico, 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 ARAGON, 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; 61(LXII):1357-1363.

Kastandi

Reincorpora, eficazmente.

NUEVO

Kastandi que es **duloxetina**, es un inhibidor de la recaptura de serotonina y norepinefrina que **incrementa en forma efectiva la neurotransmisión** en el SNC.

Kastandi
está indicado en:

- 1 El tratamiento de la **depresión**.
- 2 El tratamiento de la **ansiedad**.
- 3 El tratamiento de estados de **dolor crónico** asociados con fibromialgia.

Exea

Senosiain®

KASTAN-A01-15

Nuevo



Viravir

Sensación **que alivia**

Viravir es **pregabalina**, un modulador de la subunidad $\alpha 2$ - δ de los canales de calcio dependientes de voltaje.



1 DÍA

150 mg/día

3-7 DÍAS

300 mg/día

10-15 DÍAS

600 mg/día

Es seguro, eficaz
y bien tolerado.

Sensación
que alivia

VIRA-A01-15

Medicina Interna

de México

Volumen 31, Núm. 4, julio-agosto, 2015



CONTENIDO

CONTENTS

EDITORIAL

- 355 Consejo Mexicano de Medicina Interna
Roberto López-Espinosa

EDITORIAL

- 355 Mexican Council of Internal Medicine
Roberto López-Espinosa

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 357 Efecto de moexipril en el índice brazo-tobillo en pacientes hipertensos
Alberto F Rubio-Guerra, Roberto Medina-Santillán, Herlinda Morales-López, José J Lozano-Nuevo, Ruth S Domínguez-Nariniain, Germán Vargas-Ayala
- 363 Enfermedad vascular cerebral en el Hospital Ángeles Pedregal: factores de riesgo cardiovascular y pronóstico hospitalario
Alfredo Aisa-Álvarez, Ricardo Cabrera-Jardines, Alejandra González-Patiño, Ricardo Palma-Carbajal, Enrique Díaz-Greene, Federico Rodríguez-Weber
- 374 Prevalencia de proteinuria y de proteinuria persistente en jóvenes de una escuela de nivel medio superior en Hidalgo, México
Erika López-López, Mario Joaquín López-Carbajal, Alicia Armida Ortiz-Gress
- 380 Metanálisis: prevención primaria de la encefalopatía hepática con lactulosa en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva
Carlos A Andrade-Castellanos, Luis E Colunga-Lozano
- 389 Enfermedad renal crónica por estadio secundaria a diabetes
Rosaura Padilla-Anaya, Enrique Villarreal-Ríos, Emma Rosa Vargas-Daza, Lidia Martínez-González, Liliana Galicia-Rodríguez, Miguel Ángel Villatoro-Padilla
- 395 Cambios metabólicos ocasionados por las combinaciones de losartán con hidroclorotiazida o con amlodipino en pacientes hipertensos
Montserrat Berenice Durán-Salgado, Ana Karen Garro-Almendaro, Alberto Francisco Rubio-Guerra

ORIGINAL ARTICLES

- 357 Effect of moexipril on ankle-braquial index in hypertensive patients
Alberto F Rubio-Guerra, Roberto Medina-Santillán, Herlinda Morales-López, José J Lozano-Nuevo, Ruth S Domínguez-Nariniain, Germán Vargas-Ayala
- 363 Cerebrovascular disease at Hospital Angeles Pedregal: cardiovascular risk factors and hospital prognosis
Alfredo Aisa-Álvarez, Ricardo Cabrera-Jardines, Alejandra González-Patiño, Ricardo Palma-Carbajal, Enrique Díaz-Greene, Federico Rodríguez-Weber
- 374 Prevalence of proteinuria and persistent proteinuria in young students from a high school in Hidalgo, Mexico
Erika López-López, Mario Joaquín López-Carbajal, Alicia Armida Ortiz-Gress
- 380 Meta-analysis: Primary prophylaxis of clinically overt hepatic encephalopathy with lactulose in patients with liver cirrhosis and acute GI bleeding
Carlos A Andrade-Castellanos, Luis E Colunga-Lozano
- 389 Chronic kidney disease by stage secondary to diabetes
Rosaura Padilla-Anaya, Enrique Villarreal-Ríos, Emma Rosa Vargas-Daza, Lidia Martínez-González, Liliana Galicia-Rodríguez, Miguel Ángel Villatoro-Padilla
- 395 Metabolic changes due to combinations of losartan with hydrochlorothiazide or with amlodipine in hypertensive patients
Montserrat Berenice Durán-Salgado, Ana Karen Garro-Almendaro, Alberto Francisco Rubio-Guerra

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 402 Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto
Diego Sarre-Álvarez, María Julia Garza-Zúñiga, Federico Rodríguez-Weber, Enrique Díaz-Greene
- 414 Consenso multidisciplinario de prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad en el varón joven y maduro
Carlos Lenin Pliego-Reyes, Jesús Alcántar-Ramírez, Alejandro Cárdenas-Cejudo, Karina Díaz-Jiménez, Eduardo Morales-Andrade, Gustavo Ramírez-Wiella, Blanca Ríos-Martínez, Keifa Insony Sánchez-Lío, Karina Tenorio-Aguirre, Alfredo Torres-Viloria
- 434 Metástasis cutáneas
Silvia Méndez-Flores, Michelle Gatica-Torres, Aline Zamora-González, Judith Domínguez-Cherit

REVIEW ARTICLES

- 402 Kikuchi-Fujimoto disease
Diego Sarre-Álvarez, María Julia Garza-Zúñiga, Federico Rodríguez-Weber, Enrique Díaz-Greene
- 414 Multidisciplinary consensus of prevention, diagnosis and treatment of obesity in young and middle-aged men
Carlos Lenin Pliego-Reyes, Jesús Alcántar-Ramírez, Alejandro Cárdenas-Cejudo, Karina Díaz-Jiménez, Eduardo Morales-Andrade, Gustavo Ramírez-Wiella, Blanca Ríos-Martínez, Keifa Insony Sánchez-Lío, Karina Tenorio-Aguirre, Alfredo Torres-Viloria
- 434 Cutaneous metastases
Silvia Méndez-Flores, Michelle Gatica-Torres, Aline Zamora-González, Judith Domínguez-Cherit



- 441 **Comparación de la eficacia de los iDPP-4 actualmente disponibles y ventajas antihiper glucemiantes de linagliptina en pacientes con diabetes mellitus 2**
Sergio Zúñiga-Guajardo, René Rodríguez-Gutiérrez, Jorge Yamamoto-Cuevas, Sonia Citlali Juárez-Comboni
- 454 **Ébola. Una enfermedad emergente**
Raúl Carrillo-Esper, Juan Alberto Díaz Ponce-Medrano, Carlos Alberto Peña-Pérez, Oscar Iván Flores-Rivera, Iván de Jesús Barragán-Hernández, Elías Hernández-Trujillo, Sandra Estefanía Sáenz-Rodríguez, Amado Quetzalcoatl Nicasio-Delgado

CASOS CLÍNICOS

- 465 **Hipoglucemia autoinmunitaria (síndrome de Hirata). Comunicación de un caso en la Ciudad de México**
Pamela Orozco-Olguín, Ricardo Daniel Romero-Morelos, Medardo Quintero-Beltrán, Miguel Ahumada-Ayala
- 472 **Tratamiento de la pancreatitis aguda grave con bloqueo epidural**
Raúl Carrillo Esper, Jorge Luis Pineda-Castillejos, Itzel Lazcano-Romano
- 478 **Papel del manganeso en la degeneración hepatolenticular: complicación subestimada de la encefalopatía hepática**
Daniel Rebolledo-García, Alberto Espay, Guillermo A Espinoza, Sergio Contreras-Garduño, Zhenia Rebolledo-Rodríguez
- 485 **Tifus murino o endémico**
Jesús García-Acosta, César Raúl Aguilar-García
- 491 **Síndrome de Wallenberg**
José O Ulloa-Alday, Sergio A Cantú-Ibarra, Mario G Melo-Sánchez, Daysi N Berino-Pardo

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 499 **Caduceo. Ocho relatos desoladores por insanos**
Adriana Azucena Rodríguez
- 503 **Miguel Ángel. Una vida épica**
Sergio Emilio Prieto-Miranda

- 441 **Comparison of the efficacy of DPP-4 inhibitors currently available and antihyperglycemic advantages of linagliptin in patients with diabetes mellitus type 2**
Sergio Zúñiga-Guajardo, René Rodríguez-Gutiérrez, Jorge Yamamoto-Cuevas, Sonia Citlali Juárez-Comboni
- 454 **Ebola. An emergent disease**
Raúl Carrillo-Esper, Juan Alberto Díaz Ponce-Medrano, Carlos Alberto Peña-Pérez, Oscar Iván Flores-Rivera, Iván de Jesús Barragán-Hernández, Elías Hernández-Trujillo, Sandra Estefanía Sáenz-Rodríguez, Amado Quetzalcoatl Nicasio-Delgado

CLINICAL CASES

- 465 **Autoimmune hypoglycemia (Hirata's syndrome). A case report in Mexico City**
Pamela Orozco-Olguín, Ricardo Daniel Romero-Morelos, Medardo Quintero-Beltrán, Miguel Ahumada-Ayala
- 472 **Management of severe acute pancreatitis with epidural blockade**
Raúl Carrillo Esper, Jorge Luis Pineda-Castillejos, Itzel Lazcano-Romano
- 478 **Role of manganese on hepatolenticular degeneration: an underestimated complication of hepatic encephalopathy**
Daniel Rebolledo-García, Alberto Espay, Guillermo A Espinoza, Sergio Contreras-Garduño, Zhenia Rebolledo-Rodríguez
- 485 **Murine or endemic typhus**
Jesús García-Acosta, César Raúl Aguilar-García
- 491 **Wallenberg syndrome**
José O Ulloa-Alday, Sergio A Cantú-Ibarra, Mario G Melo-Sánchez, Daysi N Berino-Pardo

THE INTERNIST CORNER

- 499 **Caduceo. Ocho relatos desoladores por insanos**
Adriana Azucena Rodríguez
- 503 **Miguel Ángel. Una vida épica**
Sergio Emilio Prieto-Miranda

Línea *cardiometabólica*

nuevo



nuevo



Es eficaz, es accesible, es calidad Liomont.

nuevo

RaaS®

Telmisartán

El antihipertensivo con beneficios metabólicos



1 toma al día

Línea *cardiometabólica*

LIOMONT
ÉTICA FARMACÉUTICA DESDE 1938



ESR
EMPRESA SOCIALMENTE RESPONSABLE

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 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. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Las reacciones secundarias del medicamento listadas 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: 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: Eczema, 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 aumento de 20% en las concentraciones plasmáticas mínimas (39% 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, TERATOGÉNESIS 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



Consejo Mexicano de Medicina Interna Mexican Council of Internal Medicine

Roberto López-Espinosa

Presidente del Consejo Mexicano de Medicina Interna.

Estimados compañeros internistas del país, es para mí un honor dirigirme a ustedes desde esta posición de privilegio para nuestra especialidad que es la presidencia de uno de los Consejos más importantes de México. En este momento quiero referirme a un tema que a últimas fechas es motivo de preocupación para los especialistas en general, pero que no es ajeno a la Medicina Interna.

El 25 de marzo de 2015, la Secretaría de Salud publicó en el Diario Oficial de la Federación el "Acuerdo por el que se emiten los Lineamientos a que se sujetarán el Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades Médicas (CONACEM) y los Consejos de Especialidades Médicas". Esta publicación hace explícitos dos artículos de la Ley General de Salud que dicen lo siguiente:

El artículo 81 dispone que el Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades Médicas tendrá la naturaleza de organismo auxiliar de la Administración Pública Federal, a efecto de supervisar el entrenamiento, habilidades, destrezas y calificación de la pericia que se requiere para la certificación y recertificación de la misma en las diferentes especialidades de la medicina reconocidas por dicho Comité y en las instituciones de salud oficialmente reconocidas ante las autoridades correspondientes; asimismo, establece que los Consejos de Especialidades Médicas que tengan la declaratoria de idoneidad y que estén

reconocidos por el Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades Médicas, están facultados para expedir certificados de su respectiva especialidad médica; así como que, para la expedición de la cédula de médico especialista, las autoridades educativas competentes solicitarán la opinión del Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades Médicas.

El artículo 272 Bis señala que para la realización de cualquier procedimiento médico quirúrgico de especialidad, los profesionales que lo ejerzan requieren cédula de especialista legalmente expedida por las autoridades educativas competentes y certificado vigente de especialista que acredite la capacidad y la experiencia en la práctica de los procedimientos y técnicas correspondientes en la materia, de acuerdo con la *Lex Artis Ad Hoc* de cada especialidad, expedido por el Consejo de la especialidad según corresponda, de conformidad con el artículo 81 de la misma Ley.

La publicación continúa con definiciones y en sus capítulos habla de la declaratoria de idoneidad y del reconocimiento de consejos de especialidades médicas para la certificación y recertificación de especialidades médicas; de la expedición de certificados de especialidad y de la recertificación; y de la opinión para la expedición de cédulas de especialistas médicos.



Motivados por esta publicación, aparecieron en redes sociales que tan de moda están, “avisos” donde nos querían vender la idea a los médicos especialistas que el CONACEM era un organismo privado y que estaría encargado de certificar a los especialistas, además debíamos “ampararnos” contra estos lineamientos, hubo una asociación que se permitía cobrar alrededor de treinta mil pesos por persona por tramitar un amparo al respecto. Nada más falso y tendencioso.

El Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades Médicas (CONACEM), como bien lo indica la Ley General de Salud, es un organismo auxiliar de la Administración Pública Federal, de ninguna manera pertenece al ámbito privado; sus órganos rectores son: la Academia Nacional de Medicina y la Academia Mexicana de Cirugía.

La Ley General de Salud también especifica muy claramente que los Consejos de Especialidades Médicas reconocidos por el CONACEM y que hayan obtenido la declaratoria de idoneidad, son los facultados para expedir certificados de su respectiva especialidad médica.

Compañeros Internistas de todo el país, especialistas en general, el Consejo Mexicano de Medicina Interna continuará, como desde hace casi 40 años, realizando la Certificación y la Vigencia de Certificación (recertificación) de la misma manera que se hace cada año. No compartimos responsabilidades en esta tarea con nadie. La Ley nos faculta a seguir trabajando por nuestro gremio de internistas. Seguiremos trabajando con el pensamiento de incluir a un mayor número de médicos internistas en tener vigente su certificación.

Línea *cardiometabólica*



Acciones integrales para un problema latente

No. de autorización SSA: 143300202C6914



En la enfermedad ácido péptica

OMEPRAZOL 40 mg

INHIBITRON[®]F

INHIBITRON[®] Omeprazol Cápsulas INHIBITRON[®]F Omeprazol Cápsulas INHIBITRON[®] INFUSION Omeprazol solución inyectable. **FORMAS FARMACÉUTICAS Y FORMULACIONES:** INHIBITRON[®] Cada cápsula contiene: Omeprazol 10 mg y 20 mg. Excipiente: csp. 1 cápsula INHIBITRON[®]F. Cada cápsula contiene: Omeprazol 40 mg. Excipiente: csp. 1 cápsula INHIBITRON[®] INFUSION Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Omeprazol sódico equivalente a 40 mg de Omeprazol INHIBITRON[®] (Solución inyectable) Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Omeprazol sódico equivalente a 40 mg de Omeprazol la ampolla con diluyente contiene: Polietilenglicol 400 4g; Ácido cítrico monohidratado 5 mg; Hidróxido de sodio 2.749 mg; Agua inyectable csp 10 mL. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** INHIBITRON[®] está indicado para el tratamiento agudo y crónico de trastornos ácido-pépticos: Úlcera gástrica y duodenal; Esofagitis por reflujo gastroesofágico en adultos y en niños; Como coadyuvante en el tratamiento para erradicación de *Helicobacter pylori* en casos de úlcera péptica asociada con otros medicamentos; Gastropatía provocada por antiinflamatorios no esteroideos; Síndrome de Zollinger-Ellison; Profilaxis de la neumonía por aspiración, (síndrome de Mendelson) en pacientes en los que se considera existe riesgo de aspiración del contenido gástrico durante la anestesia general; En pacientes a los que se diagnostique una posible úlcera gástrica, se deberá considerar cuidadosamente la posibilidad de lesión maligna ya que el tratamiento podría dificultar y retrasar diagnóstico. Se ha demostrado que INHIBITRON[®] también es eficaz en casos de úlcera gástrica o duodenal y esofagitis por reflujo, refractarias a los tratamientos convencionales con otros medicamentos antisecretorios antagonistas H₂. INHIBITRON[®] Infusión y solución inyectable están indicados como terapia alternativa y/o substitutiva de la vía oral para las indicaciones arriba señaladas. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al omeprazol y a los componentes de la fórmula. **PRECAUCIONES GENERALES:** En caso de pérdida significativa de peso no intencionado, vómito recurrente, hematemesis o meleno, que hagan sospechar la presencia de úlcera gástrica se deberá excluir el diagnóstico de cáncer ya que el tratamiento puede aliviar los síntomas y retrasar el diagnóstico. Se ha observado la presencia de gastritis atrófica en biopsias de la mucosa gástrica, en pacientes sometidos a tratamiento a largo plazo con omeprazol. **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** INHIBITRON[®] no se debe administrar durante el embarazo y la lactancia a menos que el médico tratante evalúe el beneficio para la madre y el riesgo potencial para el producto. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Generalmente INHIBITRON[®] es bien tolerado y tiene un amplio perfil de seguridad. A las dosis y esquema terapéutico recomendados, se han llegado a reportar en algunos casos, reacciones de intensidad leve que suelen ser reversibles al continuar con el tratamiento o al suspenderlo, sin que la relación con el tratamiento en muchos casos haya sido establecida. Los que se han reportado con mayor frecuencia son: prurito, erupción cutánea, urticaria, mialgias, cefalea, mareo, vértigo, náuseas, somnolencia, insomnio, diarrea, estreñimiento y flatulencia. En raras ocasiones se han reportado fotosensibilidad, eritema multiforme y alopecia; artalgias, debilidad muscular y mialgias; parestias, ocasionalmente confusión mental reversible, agitación, depresión y alucinación, predominantemente en pacientes severamente enfermos; acosmia, dolor abdominal, vómito, sequedad de boca, estomatitis y candidiasis gastrointestinal. En ocasiones aumento de los enzimas hepáticos, encefalopatía en pacientes con enfermedad hepática severa preexistente, hepatitis con o sin ictericia e insuficiencia hepática. También ginecomastia, leucopenia, agranulocitosis y pancitopenia; malestar general, reacciones de hipersensibilidad. Casos aislados de angioedema, fiebre, broncoespasmo, nefritis intersticial, choque anafiláctico, diaforesis, edema periférico, visión borrosa y alteración del gusto. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** En algunos casos la absorción de algunos fármacos se puede alterar por la disminución de la acidez intragástrica como es el caso de ketoconazol, cuya absorción se reduce cuando se administra con omeprazol. Debido a que el omeprazol se metaboliza en el CYP 2C19, el tiempo de eliminación de diazepam, warfarina y fenitoina se prolongan. Se recomienda que en aquellos pacientes bajo tratamiento con warfarina y fenitoina se haga un seguimiento cuidadoso y de ser necesario se disminuya la dosis. Las concentraciones plasmáticas de omeprazol y claritramina aumentan durante su administración en forma concomitante. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Las biopsias de la mucosa gástrica tomadas a intervalos regulares han revelado hiperplasia de las células pseudo-entrocromafines, sin cambios patológicos significativos, misma que es reversible aún después de varios años de tratamiento con omeprazol. Hasta el momento no hay evidencia de que omeprazol tenga potencial mutagénico. Los estudios de efectos en la reproducción realizados en ratos y conejos, no han reportado ningún efecto teratogénico ni signos de toxicidad fetal. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** VÍA ORAL. Agruras e indigestión ácida: 1 ó 2 cápsulas de 10 mg al día. Úlcera gástrica y duodenal: 1 cápsula de 20 mg una vez al día, durante 2 ó 3 semanas consecutivas. En pacientes con úlceras refractarias a otros regímenes terapéuticos, se obtiene cicatrización en la mayoría de los casos con una dosis de 40 mg de INHIBITRON[®] una vez al día. Esofagitis por reflujo: 1 cápsula de 20 mg una vez al día, durante 4 semanas. En los pacientes cuyas mucosas no hayan cicatrizado totalmente tras este periodo inicial, generalmente lo harán durante un periodo adicional de cuatro semanas de tratamiento. La dosis recomendada en niños: < de 3 años de edad es 10 mg/día en la mañana; En niños > de 3 años de edad es 20 mg/día en la mañana. Síndrome de Zollinger-Ellison: La dosis inicial es de 60 mg una vez al día, esta se debe ajustar de manera individual y debe continuarse el tratamiento mientras que está indicado clínicamente. La mayoría de los pacientes se controlan con dosis de 20 a 120 mg diarios. Si la dosis sobrepasa los 80 mg diarios, ésta debe dividirse y administrarse en dos tomas al día. En pacientes ancianos o con deterioro de la función renal o hepática, no son necesarios ajustes en la posología. VÍA PARENTERAL. Como alternativa y/o substitución de la terapia oral. En pacientes con úlcera duodenal, gástrica o esofagitis por reflujo, cuando la administración oral no sea posible o no sea la mejor opción, se recomienda INHIBITRON[®] INFUSION por vía intravenosa 60 mg al día. La dosis se ajustará individualmente, cuando se requieran dosis diarias mayores. Cuando la dosis exceda 60 mg en 24 horas, el total deberá dividirse y aplicarse en dos infusiones equidistantes. Para la prevención de la neumonía por aspiración, administrar 40 mg INHIBITRON[®] INFUSION 1 hora antes de la cirugía. Si la cirugía dura más de 2 horas, se debe administrar una dosis adicional de 40 mg. La experiencia en niños tratados por vía parenteral hasta el momento es limitada. **MODO DE ADMINISTRACIÓN:** para utilizar INHIBITRON[®] INFUSION solución inyectable, se debe diluir el contenido del frasco ampula (40 mg de omeprazol) en 10 ml de solución salina o dextrosa al 5% y después llevar a 100 mL de la misma solución para usar como infusión intravenosa lenta, en un periodo de 20 a 30 min. La solución debe ser empleada dentro de las primeras 12 horas cuando se utilice solución salina y dentro de las primeras 6 horas cuando se utilice solución dextrosa al 5%. No se deben mezclar otros fármacos en la misma solución. Para mayor información, consulte el instructivo anexo. **FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** para utilizar INHIBITRON[®] SOLUCIÓN INYECTABLE se debe añadir el contenido de la ampolla con 10 mL de diluyente (no debe emplearse otro solvente) al frasco ampula (40 mg de omeprazol) para administrar en bolo, durante 2-5 minutos (4 mL por minuto). La solución deberá emplearse de inmediato, en los 5 horas siguientes a la disolución del polvo. No se deben mezclar otros fármacos en la misma solución. Para mayor información, consulte el instructivo anexo. **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTOS):** Hasta el momento no se han reportado casos de sobredosificación con INHIBITRON[®]. La dosis oral única hasta de 160 mg ha sido bien tolerada. Se han realizado estudios clínicos en los que se han administrado dosis I.V. hasta de 270 mg en 24 horas hasta 650 mg por periodos de tres días sin que se haya reportado reacción adversa relacionada con el tiempo y la dosis. **PRESENTACIONES:** Caja con frasco con 7 y 15 cápsulas de 40 mg. Caja con 4, 7, 10, 14, 21 y 28 cápsulas de 10 y 20 mg en envase de burbuja. Caja con frasco con 7, 15, 28 y 60 cápsulas en envase de burbuja de 10 y 20 mg. Caja con un frasco ampula de 40 mg en polvo liofilizado para aplicación endovenosa. Caja con un frasco ampula de 40 mg en polvo liofilizado y ampolla con 10 mL de diluyente. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. El empleo de este medicamento durante el embarazo, queda bajo responsabilidad del médico. Cápsulas se incluye una bolita con desecante "no ingerible", que debe conservarse dentro del frasco. Consérvese el frasco bien tapado. Infusión y Solución inyectable. Haga la solución se debe emplear según las instrucciones de administración de acuerdo con el instructivo anexo al producto. Hecho en México por: LABORATORIOS LIOMONT, S. A. de C. V. Adolfo López Mateos Núm. 68 Cuajimalpa México, D. F. C.P. 05000. Marca registrada Repts. 2771M91 SSA VI - 318M2004 SSA IV - 226M2000 SSA IV - 539M2001 SSA IV. No. de Entrada 06330010483273 No. de Ingreso SSA: 1433002024388

DESDE LOS CASOS
MÁS LEVES...
... HASTA LOS
MÁS SEVEROS...



www.liomont.com.mx



Efecto de moexipril en el índice brazo-tobillo en pacientes hipertensos

RESUMEN

Antecedentes: el índice brazo-tobillo (IBT), además de ser una prueba diagnóstica de enfermedad arterial periférica, es un marcador de riesgo cardiovascular. En el estudio INDAGA, 76% de los pacientes con $IBT < 0.9$ eran hipertensos. Los inhibidores del eje renina-angiotensina mejoran la función vascular y deben normalizar el IBT.

Objetivo: evaluar si el tratamiento de la hipertensión arterial con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) normaliza el índice brazo-tobillo.

Material y método: estudio prospectivo en el que se evaluaron 30 pacientes hipertensos sin tratamiento previo con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de receptores de angiotensina. A todos se les determinó el índice brazo-tobillo con equipo doppler de 5 MHz (Summit doppler L250, Life Dop., EUA) al inicio y al final del estudio. En todos los pacientes se inició tratamiento con moexipril 7.5 mg c/24 horas, pudiéndose titular la dosis a 15 mg diarios si no se lograba en control a menos de 140/90 mmHg; se dio seguimiento durante tres meses y el método estadístico usado fue la prueba de Wilcoxon.

Resultados: los 30 pacientes lograron un control adecuado de la presión arterial (166/96 a 129/77 mmHg, $p < 0.01$) aunque 15 pacientes requirieron aumento de la dosis. El índice brazo-tobillo (IBT) se modificó de 0.93 a 1.03 ($p < 0.01$), en 11 pacientes el tratamiento lo normalizó al cruzar el valor crítico de 0.9. Al hacer un análisis de regresión para valorar si la modificación del IBT depende sólo del descenso de la presión arterial, no se encontró una tendencia lineal ($r = 0.0367$).

Conclusión: el tratamiento del paciente hipertenso con el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina moexipril normaliza el índice brazo-tobillo en pacientes hipertensos; este efecto es independiente de su efecto antihipertensivo y contribuye a explicar los efectos de este grupo de fármacos en el pronóstico cardiovascular de los pacientes.

Palabras clave: moexipril, índice brazo-tobillo, riesgo cardiovascular, inhibición del eje renina-angiotensina.

Effect of moexipril on ankle-braquial index in hypertensive patients

ABSTRACT

Background: Ankle-braquial index (ABI) is an useful tool for the diagnosis of peripheral arterial disease, but it is also an independent and

Alberto F Rubio-Guerra^{1,3}
Roberto Medina-Santillán²
Herlinda Morales-López^{1,3}
José J Lozano-Nuevo^{1,3}
Ruth S Domínguez-Narinain^{1,3}
Germán Vargas-Ayala^{1,3}

¹ Hospital General de Ticomán, SSDF, México, DF.

² Fundación Médica Sur, México, DF.

³ Grupo Mexicano para la Investigación Básica y Clínica en Medicina Interna.

Recibido: 27 de febrero 2015

Aceptado: 19 de mayo 2015

Correspondencia: Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra
Motozintla 30
03600 México, DF
clinhta@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Rubio-Guerra AF, Medina-Santillán R, Morales-López H, Lozano-Nuevo JJ y col. Efecto de moexipril en el índice brazo-tobillo en pacientes hipertensos. Med Int Méx 2015;31:357-362.

positive predictor of endothelial dysfunction and cardiovascular risk. In the INDAGA study, 76% of the patients with an ABI < 0.9 were hypertensive. Inhibitors of the renin-angiotensin system ameliorate vascular function and must improve the ABI.

Objective: To study if the management of arterial hypertension with inhibitors of the angiotensin converting enzyme (ACEI) improves the ABI.

Material and method: A study in which 30 hypertensive patients never treated with ACEI nor with antagonist of the angiotensin receptor were evaluated. Patients were treated with moexipril 7.5 mg/day, the dose was titrated to 15 mg if blood pressure values <140/90 mmHg were not reached. In all patients the ABI was registered with a 5 megahertz doppler (Summit doppler L250, Life Dop., USA) at the beginning and the end of the study 3 months later, an ABI between 0.9 and 1.3 was considered normal. Statistical analysis was performed with the Wilcoxon test.

Results: In all patients a good control of blood pressure values was obtained (166/96 to 129/77 mmHg, $p < 0.01$), although 15 patients required increasing the dose. The ABI was modified from 0.93 to 1.03 ($p < 0.01$), in 11 patients the management normalized the ABI above 0.9. A regression analysis showed that the improvement in the ABI was independent of the blood pressure control.

Conclusion: Treating hypertension with moexipril ameliorates the ABI in hypertensive patients independently from its antihypertensive effect and explains the effect of ACEI in the improvement of cardiovascular prognosis.

Key words: moexipril, ankle-brachial index, cardiovascular risk, inhibition of renin-angiotensin system.

ANTECEDENTES

Las cifras de presión arterial en rango de hipertensión arterial se asocian con aumento del riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular.¹

El índice brazo-tobillo (IBT) es una herramienta diagnóstica fundamental de la enfermedad arterial periférica, es un método fácil, sencillo y no invasivo que puede realizarse en unos cuantos minutos durante la consulta.²

El IBT no sólo es útil para el diagnóstico de enfermedad arterial periférica; también es un

marcador de mortalidad cardiovascular y cerebrovascular, porque un IBT menor de 0.9 triplica el riesgo de muerte cardiovascular, y por cada 0.1 de disminución en el IBT existe 10% de incremento en el riesgo relativo de eventos cardiovasculares.³ Las guías 2013 de hipertensión de la Sociedad Europea de Hipertensión (GSEH) consideran que el IBT tiene sensibilidad y especificidad similares a las del ecocardiograma como predictor de riesgo cardiovascular.⁴

Entre los efectos vasculares de angiotensina está favorecer la disfunción endotelial, la vasoconstricción, la inflamación y la aterosclerosis.⁵ La hipertensión y angiotensina II inducen la activi-



dad de los factores de crecimiento, esto produce cambios vasculares que favorecen la migración y el crecimiento de células musculares y el depósito de matriz extracelular;⁶ los inhibidores del eje renina-angiotensina, además de su efecto antihipertensivo, han demostrado ser eficaces para proteger la pared vascular y mejorar la función endotelial, lo que debe repercutir en el IBT.⁷ Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) reducen los eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad arterial periférica, aunque su efectividad en el tratamiento de los síntomas en la claudicación intermitente aún es controvertida.⁸

Moexipril es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina que ha demostrado ser eficaz en el control de la hipertensión arterial, sus propiedades farmacológicas permiten administrarlo por vía oral una vez al día a dosis que varían de 7.5 a 30 mg/día.⁹

El objetivo de este estudio es evaluar el efecto de moexipril en el índice brazo-tobillo en pacientes hipertensos.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo clínico en el que evaluamos 30 pacientes hipertensos sin tratamiento previo con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de receptores de angiotensina. A todos se les determinó el índice brazo tobillo con equipo doppler de 5 MHz (Summit doppler L250, Life Dop., EUA) al inicio y al final del estudio por personal que desconocía el estudio, de acuerdo con la técnica habitual para ello, descrita previamente.²

Todos los pacientes recibieron tratamiento con moexipril 7.5 mg c/24 horas, los pacientes fueron evaluados mensualmente durante los tres meses que duró el estudio, en cada visita se interrogó acerca de la existencia de eventos adversos,

se registró la presión arterial y, en caso de no lograr la meta (<140/90), se aumentó la dosis a 15 mg al día.

A todos los sujetos se les realizó química sanguínea en ayuno, con mediciones de glucosa sérica (glucosa oxidasa), creatinina sérica (JAFPE), perfil de lípidos con colesterol (CHODPAP) y triglicéridos (triglicérido-PAP); las muestras se tomaron por punción venosa (15 mL), después de un ayuno de 8 horas.

Se excluyeron los pacientes con alguno de los siguientes diagnósticos: insuficiencia cardíaca, hepática (aminotransferasas séricas aumentadas a más del doble de su límite superior normal) o renal (creatinina > 2.5 mg/dL), diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2 descompensada (glucemia > 200 mg/dL), enfermedades reumáticas, neoplasias, antecedentes de infarto agudo de miocardio o enfermedad vascular cerebral, mujeres embarazadas; antecedente de abuso de alcohol o drogas psicotrópicas, antecedente de ingestión de inhibidores del eje renina-angiotensina o de estatinas.

El estudio lo aprobó el comité de investigación y ética del Hospital General Ticomán, los pacientes dieron su consentimiento informado para participar.

El método estadístico usado fue la prueba de Wilcoxon, se consideró significativa un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Las características basales de los pacientes se muestran en el Cuadro 1.

Los 30 pacientes lograron un control adecuado de la presión arterial ($166 \pm 17/96 \pm 4$ a $129 \pm 12/77 \pm 6$ mmHg, $p < 0.01$), aunque 15 pacientes requirieron aumento de la dosis.

Cuadro 1. Características basales de los pacientes

Edad (años)	56.9±9.8
Sexo (masc/fem)	12/18
Presión arterial (mmHg)	166±17/96±4
Perímetro abdominal (cm)	103.5±9
Índice de masa corporal (kg/m ²)	32±5.6
Glucemia (mg/dL)	125±44
Lipoproteínas de baja densidad (mg/dL)	125±30
Triglicéridos (mg/dL)	198.7±50.93
Lipoproteínas de alta densidad (mg/dL)	37.6±7.9
Evolución de la hipertensión (años)	7.5±8.35
Coexistencia de diabetes mellitus tipo 2	13 pacientes

El índice brazo-tobillo (IBT) se modificó de 0.93±0.095 a 1.03±0.083 (p<0.01, Figura 1). Once pacientes tuvieron IBT <0.9, en rango de enfermedad arterial periférica, en estos 11 pacientes el tratamiento normalizó el IBT al cruzar el valor crítico de 0.9.

Al hacer un análisis de regresión para valorar si la modificación del índice brazo-tobillo depende sólo del descenso de la presión arterial, no se encontró una tendencia lineal (r=0.0367).

Ningún paciente reportó efectos secundarios.

DISCUSIÓN

Encontramos que moexipril produjo una mejoría del índice brazo-tobillo (IBT) en pacientes hipertensos. Los pacientes no habían recibido inhibidores del eje renina-angiotensina ni estatinas, porque estos agentes mejoran la función endotelial,⁶ lo que hubiera sido causa de sesgo. El diseño del estudio con la determinación del IBT por personal que desconocía el estudio permite tener datos confiables en la interpretación de los resultados.

También encontramos que todos los pacientes lograron un control adecuado de las cifras tensionales, aunque la mitad requirió duplicar la dosis; se sabe que la mayoría de los pacientes hipertensos no se controla adecuadamente con monoterapia.⁴

El sistema renina-angiotensina juega un papel importante en la aparición y evolución de la enfermedad arterial periférica a través de los mecanismos descritos en el Cuadro 2,⁸ pero, además, el sistema renina-angiotensina participa

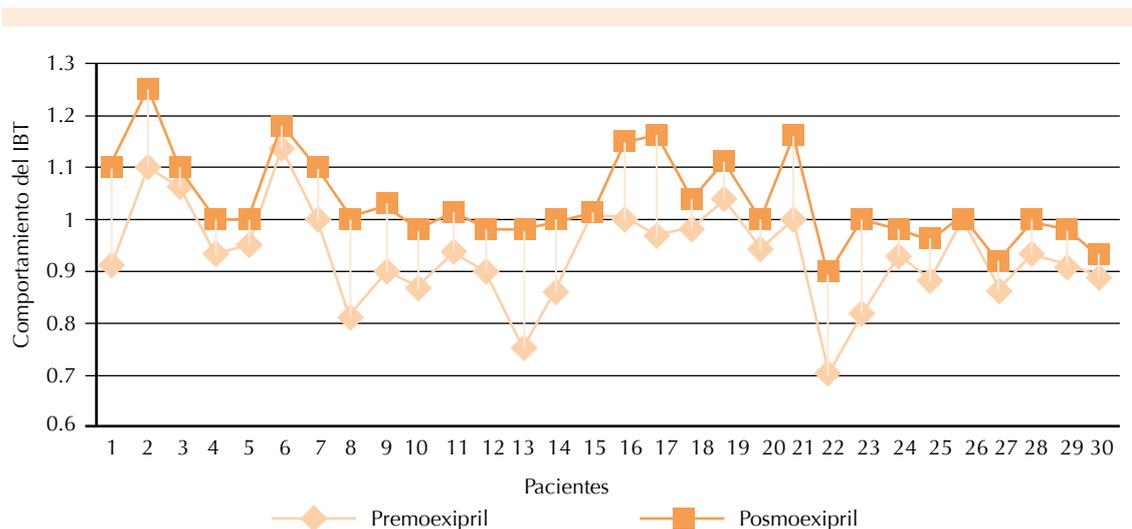


Figura 1. Cambios en el índice brazo tobillo con el tratamiento. IBT: índice brazo-tobillo.



Cuadro 2. Mecanismos de daño vascular de la angiotensina

Daño hipertensivo
 Ruptura de la placa
 Efecto proaterogénico
 Produce disfunción endotelial
 Favorece la agregación plaquetaria
 Promueve la fibrosis en la pared arterial
 Aumenta la síntesis del inhibidor del activador del plasminógeno 1
 Reduce las concentraciones de bradicinina y activación del plasminógeno
 Induce la migración y proliferación de las células musculares lisas y leucocitos

de manera muy importante en la remodelación arterial, particularmente en las grandes arterias;⁶ por ello era de esperar que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina mejoran, como en nuestro estudio, el IBT, que se vuelve patológico en casos de remodelación arterial y en pacientes con enfermedad arterial periférica.⁸ El mecanismo sería inicialmente por inducir cambios funcionales en el músculo arterial que favorecen la relajación y posteriormente al revertir los fenómenos descritos en el Cuadro 2.¹⁰

Los resultados con la administración de estos fármacos a pacientes con enfermedad arterial periférica son contradictorios; un metanálisis reciente mostró que aunque moexipril aumenta la capacidad de caminar sin dolor en estos pacientes, no modifica el índice brazo-tobillo;¹¹ sin embargo, otros estudios mostraron que moexipril mejora este índice en pacientes con enfermedad arterial periférica,¹² como en este trabajo, donde los 11 pacientes con índice brazo-tobillo con criterio diagnóstico de enfermedad arterial periférica cruzaron el criterio diagnóstico de 0.9 y normalizaron el índice.

Evidentemente, no todos nuestros pacientes cursaban con enfermedad arterial periférica; sin embargo, como puede observarse en el Cuadro 1, se trató de un grupo de riesgo cardiovascular elevado, con varios factores de riesgo cardio-

vascular y criterios de síndrome metabólico, lo que se confirmó con el índice brazo-tobillo registrado, con promedio cercano a 0.9, incluso 10 pacientes lo tenían entre 0.9 y 1; el tratamiento con moexipril lo mejoró, todos tuvieron un índice brazo-tobillo postratamiento mayor a 1.

Como se mencionó, el índice brazo-tobillo es un marcador de riesgo cardiovascular, que es recomendable evaluar en los pacientes hipertensos para ser más precisos en cuanto al riesgo global del paciente. Así, el TASC II Working Group Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) sugiere determinarlo en todos los pacientes mayores de 70 años o en los mayores de 50 años y al menos un factor de riesgo cardiovascular, como la hipertensión arterial.¹³

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina mejoran, por varios mecanismos, la función endotelial de manera independiente a su actividad antihipertensiva^{6,14} y, de esa forma, reducen el riesgo cardiovascular; nuestros resultados avalan este hecho, al normalizar –o al menos mejorar– moexipril el índice brazo-tobillo de manera independiente a su efecto antihipertensivo.

El paciente hipertenso en México suele ser de alto riesgo cardiovascular y tener daño a órgano blanco con mayor frecuencia que en otros países,¹⁵ como es el caso de nuestros pacientes, de ahí la importancia de reducir no sólo las cifras de presión arterial, sino también el riesgo cardiovascular global del paciente; si bien los factores clásicos de riesgo cardiovascular son muy útiles para evaluar tal riesgo en poblaciones, su capacidad para evaluar el riesgo individual puede variar;¹⁶ encontrar un índice brazo-tobillo disminuido permite ubicar a ese paciente en riesgo cardiovascular alto y aplicar las medidas terapéuticas correspondientes; mejorar el índice brazo-tobillo con tratamiento antihipertensivo,¹⁶

como en este estudio, permite evaluar la reducción de riesgo con el tratamiento.

CONCLUSIÓN

El tratamiento del paciente hipertenso con el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina moexipril mejora el índice brazo-tobillo; este efecto es independiente de su efecto antihipertensivo, implica reducción del riesgo cardiovascular del paciente y contribuye a explicar los efectos de este grupo de fármacos en el pronóstico cardiovascular de los pacientes.

REFERENCIAS

- Núñez Armendáriz M. Hipertensión en la mujer postmenopáusica. *Sx Cardiometabólico Diabetes* 2014;1:87-92.
- Cantú-Brito C, Chiquete E, Duarte-Vega M, Rubio-Guerra A y col. Estudio multicéntrico INDAGA. Índice tobillo-brazo anormal en población mexicana con riesgo vascular. *Rev Med IMSS* 2011;45:239-246.
- Rubio-Guerra AF. Foro Clínico: hipertensión en pacientes con enfermedad arterial periférica. *Rev Invest Clin* 2013;65:263-268.
- Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension; Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* 2013;22:193-278.
- Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:29-38.
- Rubio-Guerra AF, Durán-Salgado MB. Antihypertensive treatment and vascular extracellular matrix remodeling. *Cardiology* 2014;127:245-246.
- Dupuis F, Vincent JM, Limiñana P, Chillon JM, et al. Effects of suboptimal doses of the AT1 receptor blocker, telmisartan, with the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cerebral arterioles in spontaneously hypertensive rat. *J Hypertens* 2010;28:1566-1573.
- Coppola G, Romano G, Corrado E, Grisanti RM, Novo S. Peripheral artery disease: potential role of ACE-inhibitor therapy. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:1179-1187.
- Chrysant SG, Chrysant GS. Pharmacological and clinical profile of moexipril. A Concise Review. *J Clin Pharmacol* 2004;44:827-836.
- Kum F, Karalliedde J. Critical appraisal of the differential effects of antihypertensive agents on arterial stiffness. *Integr Blood Press Control* 2010;3:63-71.
- Shahin Y, Barnes R, Barakat H, Chetter IC. Meta-analysis of angiotensin converting enzyme inhibitors effect on walking ability and ankle brachial pressure index in patients with intermittent claudication. *Atherosclerosis* 2013;231:283-290.
- Ahimastos AA, Lawler A, Reid CM, Blombery PA, Kingwell BA. Ramipril markedly improves walking ability in patients with peripheral arterial disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:660-664.
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR on behalf of the TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:S1-S75.
- Rubio-Guerra AF, Durán-Salgado MB. Insulina, sistema renina-angiotensina-aldosterona y disfunción endotelial. *Rev Med IMSS* 2011;49:581-584.
- Rubio-Guerra AF. El mexicano hipertenso. *Sx Cardiometabólico Diabetes* 2014;1:125-126.
- Giugliano G, Sannino A, Brevetti L, Perrino C, et al. Ankle/brachial index to everyone. *BMC Surg* 2012;12(Suppl 1):S18-S21.



Enfermedad vascular cerebral en el Hospital Ángeles Pedregal: factores de riesgo cardiovascular y pronóstico hospitalario

RESUMEN

Antecedentes: la enfermedad vascular cerebral constituye un serio problema de salud y es la segunda causa de muerte en el mundo y la tercera causa de discapacidad.

Pacientes y método: estudio de casos original, clínico-epidemiológico, retrospectivo, descriptivo, observacional y comparativo, realizado en un hospital privado al sur de la Ciudad de México, en el que se incluyeron pacientes adultos consecutivos de uno y otro género con diagnóstico de enfermedad vascular cerebral en el archivo clínico del Hospital Ángeles Pedregal.

Resultados: registramos 203 casos de enfermedad vascular cerebral; se excluyeron 10 pacientes de los que no pudo completarse la evaluación. La enfermedad vascular cerebral isquémica arterial afectó a 149 pacientes (77%), la hemorrágica a 36 pacientes (19%) y la trombosis venosa cerebral a 8 pacientes (4%). Los pacientes con enfermedad vascular cerebral arterial, isquémica o hemorrágica se asociaron con mayor puntaje a su ingreso por la escala de Framingham comparados con la trombosis venosa cerebral (≥ 3 vs ≤ 2 , OR 41 IC95% 4.47-369, $p=0.0000$). En cuanto al pronóstico hospitalario, los pacientes con puntaje de NIHSS a su ingreso de 0-5 puntos se asociaron con menor mortalidad hospitalaria comparados con los pacientes con ≥ 6 puntos (OR 10.94, IC95% 1.34-89.38, $p=0.0113$).

Conclusiones: el tipo más frecuente de enfermedad vascular cerebral fue isquémico, el mecanismo fisiopatológico más frecuente fue el cardioembólico; la trombosis venosa cerebral afectó a mujeres con puntaje bajo por la escala de Framingham; los pacientes con puntaje de NIHSS ≥ 6 tienen mayor riesgo de deterioro o muerte y quienes padecen enfermedad vascular cerebral hemorrágica tienen mayor puntaje.

Palabras clave: enfermedad vascular cerebral, trombosis venosa cerebral, riesgo cardiovascular, pronóstico.

Cerebrovascular disease at Hospital Angeles Pedregal: cardiovascular risk factors and hospital prognosis

ABSTRACT

Background: Nowadays, cerebrovascular disease (CVD) is a serious health problem, being the second cause of death in the world and third cause of disability.

Alfredo Aisa-Álvarez^{1,6}
Ricardo Cabrera-Jardines^{2,6}
Alejandra González-Patiño^{1,6}
Ricardo Palma-Carbajal^{3,6}
Enrique Díaz-Greene^{4,6}
Federico Rodríguez-Weber^{5,6}

¹ Residentes de Medicina Interna, Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

² Medicina Interna.

³ Médico interno de pregrado.

⁴ Profesor titular del curso de Medicina Interna, Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

⁵ Profesor adjunto del curso de Medicina Interna, Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

Hospital Ángeles Pedregal, México, DF.

⁶ Miembros del CIEV (Centro Integral de Enfermedad Vascular).

Recibido: 28 de febrero 2015

Aceptado: 12 de mayo 2015

Correspondencia: Dr. Alfredo Aisa Álvarez
Camino a Sta. Teresa 1055
10700 México, DF
alfredoaisa@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Aisa-Álvarez A, Cabrera-Jardines R, González-Patiño A, Palma-Carbajal R y col. Enfermedad vascular cerebral en el Hospital Ángeles Pedregal: factores de riesgo cardiovascular y pronóstico hospitalario. Med Int Méx 2015;31:363-373.

Patients and method: An original, clinical-epidemiological, retrospective, descriptive, observational and comparative study, done at a private hospital south of Mexico City, was made including consecutive adult patients, both male and female with diagnostic records of CVD from the clinical file that were confirmed by neurological image methods.

Results: We registered 203 cases of CVD, excluding 10 patients in which the evaluation could not be completed. Ischemic arterial CVD presented in 149 patients (77%), hemorrhagic in 36 patients (19%) and cerebrovenous thrombosis (CVT) in 8 patients (4%). Patients with arterial CVD, both ischemic and hemorrhagic, were associated with higher scores when checked in using Framingham scale compared with CVT (≥ 3 vs ≤ 2 , OR 41 IC95% 4.47-369, $p=0.0000$). Regarding to the hospital prognosis, patients with a NIHSS score at entering of 0-5 points were associated to a lower hospital mortality compared with the other patients with ≥ 6 points (OR 10.94, IC95% 1.34-89.38, $p=0.0113$).

Conclusions: The most frequent cause of CVD was ischemic; the most frequent pathophysiologic mechanism was cardioembolic. Cerebrovenous thrombosis affected women with low scores according Framingham scale. Patients with scores of NIHSS ≥ 6 have worst neurological outcome, and those who present hemorrhagic CVD obtain higher scores.

Key words: cerebrovascular disease, cerebrovenous thrombosis, cardiovascular risk, prognosis.

ANTECEDENTES

En la actualidad, la enfermedad vascular cerebral constituye un serio problema de salud; es la segunda causa de muerte en el mundo y la tercera causa de discapacidad. En menores de 75 años es más frecuente en hombres; esta situación se revierte en mayores de 75 años y se vuelve más frecuente en mujeres. En todo el mundo la enfermedad vascular cerebral isquémica representa 68% de los casos y 35% son secundarios a enfermedad vascular cerebral hemorrágica.¹ En cuanto a las causas de enfermedad vascular cerebral, según las estadísticas de 2013 publicadas por la Asociación Americana del Corazón (AHA), 87% corresponde a enfermedad vascular cerebral isquémica, 10% a hemorragia intracerebral y 3% a hemorragia subaracnoidea.²

En un estudio realizado en España por Ángel Brea se reportó que la enfermedad vascular cerebral era la segunda causa de mortalidad en la población general y la primera causa de mortalidad en las mujeres. En la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria del Instituto Nacional de Estadística de 2011 se reportó una incidencia de 252 casos por 100,000 habitantes de enfermedad vascular cerebral y de 32 por 100,000 habitantes de isquemia cerebral transitoria. En el estudio realizado por Brea se reportó que la hipertensión arterial sistémica fue el factor de riesgo más prevalente de eventos isquémicos y hemorrágicos, seguida de la dislipidemia y la diabetes mellitus en orden de frecuencia. En los eventos aterotrombóticos los factores de riesgo más relacionados fueron la enfermedad arterial periférica y la hipertensión arterial. La fibrilación auricular fue el factor de riesgo más importante



de los eventos cardioembólicos y de la enfermedad de pequeño vaso lo fueron la obesidad y la hipertensión.³

El 76% de los casos de enfermedad vascular cerebral son eventos de primera vez,¹ situación por la que el abordaje más efectivo es la prevención. Debido a esto decidimos estudiar y conocer los factores de riesgo de acuerdo con su potencial modificación como no modificables, modificables y potencialmente modificables.⁴ Los factores de riesgo no modificables son la edad, el sexo, bajo peso al nacer, raza y predisposición genética. Los que se pueden modificar incluyen: hipertensión, tabaquismo, diabetes, fibrilación auricular, dislipidemia, estenosis carotídea, anemia de células falciformes, terapia de reemplazo hormonal después de la menopausia, sobrepeso-obesidad e inactividad física. Los potencialmente modificables son: el síndrome metabólico, alcoholismo, consumo de anticonceptivos orales, apnea del sueño, migraña y estados protrombóticos e inflamatorios.⁵

En el estudio PREMIER realizado en México se incluyeron 1,376 pacientes, de los que 52% fueron mujeres con promedio de edad de 68.5 años. El 91% de los casos de enfermedad vascular cerebral fueron infartos cerebrales isquémicos y 9% isquemias transitorias. Los principales factores de riesgo fueron: hipertensión arterial (65%), obesidad (51%) y diabetes (35%). Las causas de enfermedad vascular cerebral isquémica fueron, en orden de frecuencia: causa indeterminada (41%), cardioembólica (20%), lacunar (20%), arterosclerosis de grandes vasos (8%) y misceláneos (5%). En pacientes con infartos isquémicos la mortalidad a 30 días fue de 15%. Al año del evento, un tercio era funcionalmente independiente, otro tercio era dependiente y un tercio había fallecido. La recurrencia anual fue de 11%.⁶

Otra catástrofe cerebral es la trombosis venosa cerebral; en series de autopsia se calcula que

la incidencia de trombosis venosa cerebral va de tres a cuatro casos por millón de habitantes adultos y es especialmente frecuente en mujeres de 20 a 35 años. La trombosis venosa cerebral constituye 0.5% de todos los eventos vasculares cerebrales en todo el mundo.^{7,8} Durante el estudio ISCVT, realizado en México, 58% fueron secundarios al embarazo o puerperio contra el 8% reportado en otros países.⁹ En una serie de casos de 67 eventos de trombosis venosa cerebral asociados con embarazo o puerperio reportada por Cantú y Barinagarrementería, ninguno de ellos se relacionó con enfermedad hipertensiva del embarazo.¹⁰ Se conocen otros factores predisponentes para padecer trombosis venosa cerebral.¹¹

A pesar que de enero de 2011 a junio de 2013 ocurrieron más de 200 casos de enfermedad vascular cerebral y que la secuencia Stroke en el departamento de Urgencias del Hospital Ángeles Pedregal está bien establecida, hasta el momento no conocemos las características de estos pacientes. El objetivo de este artículo fue conocer la demografía, riesgo cardiovascular y pronóstico hospitalario de los pacientes con enfermedad vascular cerebral en el Hospital Ángeles Pedregal.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de casos original, clínico-epidemiológico, retrospectivo, descriptivo, observacional y comparativo, efectuado en el Hospital Ángeles Pedregal, hospital privado al sur de la Ciudad de México, de enero de 2011 a junio de 2013, en el que se describieron las características de los pacientes consecutivos con enfermedad vascular cerebral. Se evaluaron los factores de riesgo cardiovascular en todos los pacientes, se dividieron en isquémicos o hemorrágicos; los casos de enfermedad vascular cerebral isquémica se dividieron en arteriales y venosos. Comparamos los grupos entre sí.

Se incluyeron pacientes adultos de uno y otro género con registro diagnóstico de enfermedad vascular cerebral en el archivo clínico del Hospital Ángeles Pedregal que tuvieran infarto cerebral confirmado por neuroimagen mediante resonancia magnética nuclear (RMN), tomografía axial computada (TAC) o angiografía cerebral (AC); no se incluyeron menores de 18 años de edad o que participaron en otra investigación intervencional. Se excluyeron los datos puntuales o de escalas que no pudieran completarse; por último, se eliminaron los pacientes sin diagnóstico de enfermedad vascular cerebral por resonancia magnética nuclear, tomografía axial computada o angiografía cerebral.

La principal variable de resultado es la condición al egreso, ordenada como mejoría, sin cambio clínico respecto al ingreso, deterioro o muerte hospitalaria, como aparece en las notas del expediente clínico escritas por el médico tratante, mutuamente excluyentes entre sí. Las características basales de ingreso incluyeron las demográficas, las Escala de severidad de *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), la escala modificada de Rankin, la escala de Framingham, los factores de riesgo cardiovascular, estados protrombóticos y fármacos. Se evaluó la causa fisiopatológica de la enfermedad vascular cerebral y se utilizó la clasificación de TOAST para definir la causa. Se definió el territorio afectado según el reporte de resonancia magnética nuclear, tomografía axial computada o angiografía cerebral, mientras que la seguridad incluyó la morbilidad cerebral o extracerebral y la mortalidad hospitalaria.

Las variables continuas paramétricas se expresan como medias geométricas y desviaciones estándar, o mínimo y máximo. Las variables continuas no paramétricas se expresan como medianas y rango intercuartilar. Las variables categóricas se expresan como porcentajes. Para comparar las

variables cuantitativas se utilizó la prueba de *t* de Student para estadística paramétrica o *U* de Mann-Whitney para estadística no paramétrica, respectivamente, mientras que la prueba χ^2 se aplicó a las variables cualitativas dicotómicas. La calidad de los datos determinó el análisis multivariado.

Se trata de un estudio retrospectivo de documento fuente cuyo riesgo es menor al mínimo, el consentimiento informado no fue necesario y la confidencialidad se salvaguardó con iniciales. El protocolo lo registró y aprobó el comité de ética del Hospital Ángeles Pedregal.

RESULTADOS

De enero de 2011 a junio de 2013 se registraron 203 casos de enfermedad vascular cerebral en el Hospital Ángeles Pedregal. Se excluyeron 10 pacientes de los que no pudo completarse la evaluación.

La enfermedad vascular cerebral isquémica arterial afectó a 149 enfermos (77%), la hemorrágica a 36 pacientes (19%) y la trombosis venosa cerebral a 8 pacientes (4%). Todos los pacientes incluidos en el estudio tuvieron diagnóstico de enfermedad vascular cerebral confirmado por estudios de imagen. De los 193 enfermos incluidos, 158 (82%) fueron diagnosticados por resonancia magnética nuclear, 34 (18%) por tomografía axial computada y sólo un paciente (0.5%) por angiografía.

De los pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica arterial, en 135 (91%) se afectó un solo territorio arterial, la circulación media fue la afectada con más frecuencia ($n=77$, 57%), seguida de la circulación posterior en 43 sujetos (32%) y, por último, la circulación anterior en 15 (11%). En 13 pacientes (9%) se afectó la circulación anterior y media y sólo un paciente (0.6%) tuvo afectación de tres territorios.



En cuanto a la causa de la enfermedad vascular cerebral arterial según la clasificación de TOAST, el mecanismo cardioembólico fue el más frecuente en nuestro hospital en 45 pacientes (32%), seguida de causa indeterminada en 37 (27%), aterosclerosis de grandes vasos en 32 (23%), otra causa en 13 (9%) y enfermedad de pequeño vaso en 12 (9%). Mientras que en el territorio arterial anterior no hubo predominio, el medio se vio más afectado por 27 (38%) eventos cardioembólicos, seguido de 21 (30%) eventos indeterminados. El territorio posterior se vio afectado por aterosclerosis de grandes vasos en 13 pacientes (30%), seguido de 12 (28%) cardioembólicos y, por último, 10 (7%) indeterminados.

De los casos de enfermedad vascular cerebral isquémica en territorio arterial, 74 (50%) ocurrieron en mujeres y 75 (50%) en hombres. De los casos hemorrágicos, 21 (58%) eran mujeres y 15 (42%), hombres. Los ocho casos de trombosis venosa cerebral ocurrieron en mujeres. El sexo femenino se asoció con mayor frecuencia con la trombosis venosa cerebral cuando se comparó con los casos de enfermedad vascular cerebral arteriales (OR 7.57, IC95% 0.92-61.81, $p=0.0275$).

En cuanto a los factores de riesgo, la diabetes mellitus estuvo presente en 30 de 149 pacientes con enfermedad vascular cerebral arterial isquémica, en 5 de 36 hemorrágica y en 0 de 8 venosa, sin alcanzar diferencia estadística. El tabaquismo se asoció con mayor frecuencia con la enfermedad vascular cerebral arterial cuando se comparó con la trombosis venosa cerebral (OR 6.43 IC95% 0.78-52.47, $p=0.0477$). La edad fue mayor en enfermedad vascular cerebral arterial isquémica 67 ± 16 o en la enfermedad vascular cerebral hemorrágica 64 ± 16 comparados con la venosa 44 ± 12 ($t 14.85$, $p 0.001$). Los pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica en territorio arterial tuvieron cifras de presión

arterial sistólica más elevadas que los pacientes con enfermedad vascular cerebral hemorrágica (media 145 ± 33 vs 139 ± 31 , $p=0.0257$); a su vez, los pacientes con enfermedad vascular cerebral arterial tuvieron valores más altos de presión arterial sistólica que los casos venosos (media 120 ± 11 , $U 6.68$, $p=0.0097$). El colesterol total se reportó en 194 ± 44 en pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica, en 210 ± 52 en los casos hemorrágicos y en 215 ± 60 en los casos venosos, sin diferencia estadística. Los pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica arterial se asociaron con valores más bajos de C-HDL cuando se compararon con los casos hemorrágicos (media 40 ± 12 vs 47 ± 15 , $t 4.22$, $p 0.0166$), sin diferencia estadística contra los venosos (51 ± 17 , $t 2.75$, $p 0.99$). Cuadro 1

Por escala de Framingham, los pacientes con enfermedad vascular cerebral arterial, isquémica y hemorrágica (17 ± 10 vs 12 ± 8.9 , $t 1.92$, $p 0.0591$) se asocian con mayor puntaje a su ingreso comparados con la trombosis venosa cerebral (16 ± 10 vs 1.1 ± 0.4 , $U 13.48$, $p 0.0002$) incluso con valores corte establecidos (≥ 3 vs ≤ 2 , OR 41 IC95% 4.47-369, $p=0.0000$). Cuadro 2

En pacientes con enfermedad vascular cerebral arterial, los isquémicos tienden a menor severidad en la escala NIHSS a su ingreso, comparados con los hemorrágicos (6.8 ± 5.1 vs 9.7 ± 14.5 , $U 2.89$, $p 0.0889$); los casos de enfermedad vascular cerebral hemorrágica fueron más severos ejerciendo valores de corte ($6-13$ vs 14 , OR 7 IC95% 1.92-25.48, $p=0.0025$), mientras que, al comparar los arteriales vs venosos, los primeros tuvieron mayor gravedad significativa (7.4 ± 7.9 vs 1.7 ± 1.9 , $U 7.73$, $p 0.0054$); incluso al usar valores de corte elegidos, tienden a esta diferencia (≥ 6 vs ≤ 5 , OR 6.2 IC95% 0.75-52.05, $p=0.0532$).

En cuanto al pronóstico hospitalario, los pacientes con puntaje de NIHSS al ingreso de 0-5 puntos

Cuadro 1. Enfermedad vascular cerebral (EVC) en el Hospital Ángeles Pedregal. Variables cualitativas

	EVC isquémica	EVC hemorrágica	Trombosis venosa central	OR	IC95%	χ^2	p	Fisher
Género F	74/149	21/36	-	0.70	0.33-1.47	0.87	0.3503	-
		95/185	8/8	0.13	0.01-1.07	4.85	-	0.0379
				7.57*	0.92-61.81*			
Edad > 54 años	118/149	27/36	-	0.78	0.33-1.84	0.30	0.5832	-
		145/185	2/8	10.87	2.11-55.96	12.03	-	0.0026
Hipercolesterolemia	51/124	16/30	-	0.61	0.27-1.36	1.46	0.2263	-
		67/154	4/8	0.77	0.18-3.19	0.13	-	0.7307
Colesterol HDL bajo	76/100	12/24	-	3.16	1.25-7.96	6.35	0.0117	-
		88/124	3/6	2.44	0.47-12.68	1.19	-	0.3637
Hipertensión arterial sistólica	82/149	21/36	-	0.87	0.41-1.82	0.12	0.8520	-
		103/185	0/8	10.04	1.23-81.98	6.85	-	0.0129
Diabetes mellitus	30/149	5/36	-	1.56	0.56-4.36	0.73	-	0.4823
		35/185	0/8	1.86	0.22-15.41	0.34	-	1.0000
Tabaquismo	64/149	18/35	-	0.71	0.34-1.48	0.82	0.3639	-
		82/184	0/8	6.43	0.78-52.47	3.91	-	0.0805
Framingham ≤ 2	12/98	3/21	-	0.83	0.21-3.27	0.06	-	0.7273
		15/119	6/6	0.02	0.00-0.21	21.44	-	0.0000
				41.60*	4.67-329*			
Framingham 3-9 vs ≥ 10	69/86	10/18	-	3.24	1.11-9.47	4.96	0.0258	-
		-	-	-	-	-	-	-
NIHSS al ingreso ≥ 6	74/148	13/36	-	1.76	0.83-3.75	2.24	0.1344	-
		87/184	0/7	6.27	0.75-52.05	3.73	-	0.0721
NIHSS al ingreso 6-11 vs ≥ 12	28/74	9/13	-	0.27	0.07-0.96	4.45	-	0.0648
		-	-	3.69**	1.04-13.13**			
NIHSS al ingreso 6-13 vs ≥ 14	18/74	9/13	-	0.14	0.03-0.52	10.41	-	0.0025
		-	-	7.00**	1.92-25.48**			
				-	-	-	-	-

* Eventos comparados en sentido venosos vs arteriales.

** Eventos arteriales comparados en sentido hemorrágico vs aterotrombóticos.

se asociaron con menor mortalidad hospitalaria, comparados con los pacientes con puntuación ≥ 6 (OR 10.94, IC95% 1.34-89.38, $p=0.0113$); al comparar los pacientes con 6 a 13 puntos con los que tuvieron ≥ 14 , estos últimos tienden a mayor riesgo de muerte hospitalaria (OR 4.36, IC95% 0.95-19.90, $p=0.1001$). Cuadro 3

En el Cuadro 4 se comunican las variables cuantitativas relacionadas con el pronóstico hospitalario según el puntaje de NIHSS y Framingham al ingreso.

Por último, de los 149 enfermos con enfermedad vascular cerebral isquémica arterial en 5 (3%) de ellos se documentó foramen oval permeable con ecocardiograma transesofágico. De los 5 pacientes con foramen oval permeable, 4 eran hombres. La mediana de edad de estos enfermos fue de 49 años con mínimo de 39 y máximo de 73 años. En cuanto a gravedad por puntaje del NIHSS al ingreso, estos pacientes tuvieron una mediana de 3, con mínimo de 0 y máximo de 7 puntos, tendiendo a ser menos graves.

Cuadro 2. Enfermedad vascular cerebral (EVC) en el Hospital Ángeles Pedregal. Variables cuantitativas

	EVC isquémica		EVC hemorrágica		EVC arterial		Trombosis venosa central		t	U	p
	$\mu \pm DE$	P50(RIQ)	$\mu \pm DE$	P50(RIQ)	$\mu \pm DE$	P50(RIQ)	$\mu \pm DE$	P50(RIQ)			
Edad	67±16	71 (23)	64±16	68 (23)	-	-	-	-	1.25	-	0.2112
	-	-	-	-	67±16	71 (21)	44±12	41 (17)	3.85	-	0.0002
Colesterol total	194±44	193 (56)	210±52	204 (80)	-	-	-	-	1.73	-	0.0841
	-	-	-	-	197±46	194 (59)	215±60	198 (79)	1.02	-	0.3055
Colesterol HDL	40±12	39 (16)	47±15	46 (24)	-	-	-	-	2.40	-	0.0177
	-	-	-	-	42±13	39 (16)	51±17	47 (17)	1.65	-	0.0994
TA sistólica	145±33	140 (38)	139±31	135 (32)	-	-	-	-	0.97	-	0.3295
	-	-	-	-	144±32	140 (40)	120±11	123 (20)	-	2.58	0.0097
Diabetes mellitus	128±55	109 (39)	141±91	121 (56)	-	-	-	-	-	0.60	0.5479
	-	-	-	-	130±63	111 (38)	211±305	106 (39)	-	1.01	0.3118
Framingham	17±10	17 (21)	12±9	9 (15)	-	-	-	-	1.92	-	0.0561
	-	-	-	-	16±10	17 (18)	1±0.4	1 (0)	-	3.67	0.0002
NIHSS al ingreso	6.8±5.1	5.5 (7.0)	9.7±14.5	3.5 (6.0)	-	-	-	-	-	1.70	0.0888
	-	-	-	-	7.4±7.9	5.0 (8.0)	1.7±1.9	1.0 (4.0)	-	2.78	0.0054

Cuadro 3. Enfermedad vascular cerebral en el Hospital Ángeles Pedregal. Variables cualitativas para pronóstico

	Mortal 8 (4%)	Deterioro o mortal	Deterioro 27 (14%)	Deterioro o mejoría	Mejoría 155 (80%)	OR	IC95%	χ^2	p	Fisher
NIHSS al ingreso ≥ 6	-	23/35	-	61/153	2.89	1.33-6.23	7.69	0.0055	-	
NIHSS al ingreso ≥ 13	6/8	-	23/180	-	20.47	3.89-107.60	22.73	-	0.0001	

Cuadro 4. Enfermedad vascular cerebral en el Hospital Ángeles Pedregal. Variables cuantitativas para el pronóstico

	Mortalidad		Mortalidad, deterioro o ambos		Deterioro		Deterioro, mejoría o ambos		Mejoría		T	U	p
	$\mu \pm DE$	P50 (RIQ)	$\mu \pm DE$	P50 (RIQ)	$\mu \pm DE$	P50 (RIQ)	$\mu \pm DE$	P50 (RIQ)	$\mu \pm DE$	P50 (RIQ)			
NIHSS al ingreso	24±15	15 (29)	-	-	-	-	6.3±6.4	4.5 (5)	-	-	-	4.10	0.0000
	-	-	13±12	10 (11)	-	-	-	-	5.7±5.7	4 (6)	-	4.39	0.0000
	-	-	-	-	9.6±8.9	6 (11)	-	-	-	-	-	-	-
Escala de Framingham	25±5.7	28 (6)	-	-	-	-	14±10	19 (19)	-	-	2.50	-	0.0136
	-	-	17±10	21 (15)	-	-	-	-	14±10	15 (19)	1.13	-	0.2601
	-	-	-	-	15±10	15 (14)	-	-	-	-	-	-	-

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio concuerdan con los publicados en otros países y por la

Asociación Americana del Corazón (AHA); la enfermedad vascular cerebral isquémica fue la más frecuente, seguida de los eventos hemorrágicos.^{1,2}

Encontramos que los casos de enfermedad vascular cerebral isquémica fueron ligeramente más frecuentes en hombres y los eventos hemorrágicos predominaron en mujeres. También observamos que los factores de riesgo modificables fueron los que se asociaron mayormente con los casos isquémicos y que existe una diferencia significativa con los casos de trombosis venosa cerebral porque éstos tienen menor puntaje por escala de Framingham al ingreso.

En este estudio, la mayoría de los casos de enfermedad vascular cerebral se clasificaron como cardioembólicos a diferencia de lo documentado por el estudio PREMIER, en el que la mayoría se clasificó como de causa indeterminada.⁶ Esta diferencia probablemente se debe a que en este hospital contamos con todos los recursos disponibles para clasificar a un paciente con enfermedad vascular cerebral según la clasificación de TOAST, a diferencia de la poca disponibilidad de recursos comentada en el estudio PREMIER. Sin embargo, 27% de los casos se clasificó como de causa indeterminada. Creemos que lo comentado fue secundario a que estos enfermos no se protocolizaron de manera adecuada y probablemente se deba a que únicamente 40% de los médicos tratantes fueron neurólogos clínicos, 17% médicos internistas y 20%, cardiólogos. En consecuencia, sólo 23% de los casos se clasificó como aterosclerosis de grandes vasos, 9% como otra causa y 9% como enfermedad de pequeño vaso.

De manera importante, en este estudio encontramos que los pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica se asociaron con menor concentración de colesterol HDL, comparados con los eventos hemorrágicos y la trombosis venosa cerebral. El C-HDL tiene propiedades antiaterogénicas que incluyen el eflujo de colesterol de los macrófagos, antioxidación, protección contra la trombosis, mantenimiento de la función endotelial y mantenimiento de la viscosidad

sanguínea.^{11,12} Estos efectos concuerdan con que existe una relación inversa entre las concentraciones séricas de colesterol HDL y el riesgo cardiovascular. Con los resultados obtenidos en este estudio, podríamos considerar que las concentraciones bajas de colesterol HDL se asocian con mayor riesgo de enfermedad vascular cerebral isquémica, aunque se requieren estudios de cohorte para confirmar esta asociación.

En cuanto a la trombosis venosa cerebral, en este estudio documentamos ocho casos en un periodo de dos años, lo que corresponde con lo publicado en el Registro Nacional Mexicano de Enfermedad Vascular Cerebral (RENAMEVASC), que reporta que la trombosis venosa cerebral corresponde a 3% de los casos de enfermedad vascular cerebral.¹³ En otros países, la trombosis venosa cerebral se reporta como un evento poco frecuente que representa 0.5 a 1% de los casos de enfermedad vascular cerebral.¹⁴ Probablemente la diferencia de frecuencia reportada en nuestro estudio con la de otros países se deba a la amplia utilización de la venorresonancia magnética en nuestro hospital en mujeres jóvenes con algún déficit neurológico. En el Estudio Internacional en Trombosis Venosa Cerebral y del Seno Dural (ISCVT)¹⁵ se reportó que 78% de los casos ocurrió en menores de 50 años, lo que corresponde con los resultados de nuestro estudio, en el que 75% de los casos fueron menores de 50 años. Todos los casos de trombosis venosa cerebral en este estudio fueron mujeres, lo que confirma la alta predisposición del género femenino. Se cree que esta predisposición del género es secundaria al puerperio y a la administración de anticonceptivos orales. Sin embargo, de los ocho casos de trombosis venosa cerebral, un caso se asoció con la administración de anticoagulantes orales, sólo un caso se relacionó con el puerperio y en dos casos se asoció con trombofilias (síndrome antifosfolipídico y mutación de MTHFR). La prevalencia de condiciones protrombóticas es de 34% y en este estudio fue de 25%. La prevalencia



de administración de anticoagulantes orales en este estudio fue de 12%, lo que difiere con lo reportado en otros países de 54% con OR 5.6 (IC 95% 4-7.9). Uno de los eventos de trombosis venosa cerebral se relacionó con el puerperio, representando 12.5% de los casos, lo que difiere de la prevalencia reportada de 21% en estudios internacionales.¹⁴

En este estudio encontramos que los pacientes con enfermedad vascular cerebral hemorrágica tienen mayor puntaje por la escala de NIHSS seguidos de los casos isquémicos y la trombosis venosa cerebral. Al comparar los casos isquémicos con los casos de trombosis venosa cerebral se observa una diferencia significativa porque los primeros tienden a tener mayor puntaje y, por ende, ser más severos en cuanto a su manifestación, por lo que podemos sospechar que ante un enfermo con datos clínicos de enfermedad vascular cerebral, edad menor a 50 años, puntaje ≤ 6 por NIHSS y ausencia de factores de riesgo cardiovascular, la causa más probable es la trombosis venosa cerebral y deberá complementarse con una venorresonancia magnética o, en su defecto, una tomografía axial computada contrastada.

La severidad de la enfermedad vascular cerebral en el examen clínico inicial realizado con la escala NIHSS es probablemente el factor más importante asociado con el pronóstico a largo plazo.¹⁶ En un artículo publicado por Adams, en el que se recolectaron 1,281 pacientes con enfermedad vascular cerebral, se clasificaron según el TOAST y se evaluó el puntaje de NIHSS. En este estudio se demostró que el puntaje inicial de NIHSS se asociaba de manera muy importante con el pronóstico, porque por cada punto adicional en la escala de NIHSS basal la probabilidad de un pronóstico excelente disminuía 24% a siete días y 17% a tres meses. En conclusión, un puntaje ≥ 16 se asoció con alta probabilidad de morir o de discapacidad grave y un puntaje ≤ 6 se asoció con un excelente pronóstico.¹⁷

Otro estudio realizado por Frankel reportó que las características basales que se asociaban con mal pronóstico fueron un puntaje por NIHSS >17 más fibrilación auricular con valor predictivo positivo (VPP) de 96%. El mejor predictor a 24 horas fue un puntaje de NIHSS >22 con valor predictivo positivo de 98%. El mejor predictor a 7 a 10 días fue un puntaje de NIHSS >16 con valor predictivo positivo de 92%.¹⁸

Los resultados comentados concuerdan con lo reportado en nuestro estudio, porque encontramos que los pacientes con puntaje de NIHSS al ingreso de 0-5 puntos se asociaron con menor mortalidad hospitalaria comparados con los pacientes con ≥ 6 puntos; al comparar los pacientes con 6 a 13 puntos con los que tuvieron ≥ 14 , estos últimos tienden a mayor riesgo de muerte hospitalaria.

Por último, un punto importante que encontramos en nuestro trabajo es que los casos de enfermedad vascular cerebral isquémica en los que se documentó foramen oval permeable afectaron principalmente a hombres jóvenes y que estos casos se asociaron con menor gravedad por puntaje de NIHSS. Asimismo, todos los pacientes con foramen oval permeable tenían hipercolesterolemia e hipoalfalipoproteinemia y un paciente, fibrilación auricular. En estudios de cohorte prospectivos se reporta que el foramen oval permeable o el aneurisma interauricular por sí solos no aumentan el riesgo de padecer enfermedad vascular cerebral. En un reporte de 134 enfermos con enfermedad vascular cerebral cardioembólica, en 45 se documentó un aneurisma del tabique interauricular, pero 41 de estos enfermos tenían otro sitio potencial de embolismo.¹⁹ En la actualidad, el riesgo de un primer evento de enfermedad vascular cerebral o isquemia recurrente asociado con foramen oval permeable y aneurismas del tabique interauricular no se conoce, pero estudios prospectivos han demostrado que la evidencia de foramen

oval permeable como único factor de riesgo se asocia con bajo riesgo de enfermedad vascular cerebral.²⁰⁻²³ Estos datos concuerdan con los hallazgos de nuestro estudio, en el que todos los pacientes con enfermedad vascular cerebral en los que se documentó foramen oval permeable tenían, además, dislipidemia.

Nuestro estudio tiene varias limitantes que debemos mencionar para la correcta interpretación de los resultados. Este trabajo se trató de un estudio transversal y no de una cohorte prospectiva, lo que sería ideal para evaluar los factores de riesgo cardiovascular asociados con los diferentes tipos de enfermedad vascular cerebral. Sin embargo, consideramos que encontramos resultados importantes que pueden dar pie a investigaciones prospectivas que tengan mayor validez.

CONCLUSIÓN

La causa más frecuente de enfermedad vascular cerebral en nuestro hospital fue isquémica, seguida de la hemorrágica y trombosis venosa cerebral. El mecanismo fisiopatológico más frecuente por TOASR fue el cardioembólico. La trombosis venosa cerebral afecta a mujeres con puntaje bajo por la escala de Framingham y los casos tienden a ser menos graves por menor puntaje de NIHSS. Los pacientes con puntaje de NIHSS ≥ 6 tienen mayor riesgo de deterioro o muerte, y quienes padecen enfermedad vascular cerebral hemorrágica tienen mayor puntaje.

Agradecemos al personal de archivo clínico por su apoyo.

REFERENCIAS

1. Krishnamurthi RV. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:e28.
3. Brea A, Laclaustra M, et al. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en España. *Clin Invest Arterioscl* 2013;25:211-217.
4. Sacco RL. Risk factors, outcomes and stroke subtypes for ischemic stroke. *Neurology* 1997;49(Suppl 4):S39-S44.
5. Sacco RL, et al. American Heart Association Prevention Conference, IV: prevention and rehabilitation of stroke. Risk factors. *Stroke* 1997;28:1507-1517.
6. Cantú-Brito C. The Premier Study. *Int J Stroke* 2011;90-94.
7. Agnelli G, Verso M. Epidemiology of cerebral vein and sinus thrombosis. *Front Neurol Neurosci* 2008;23:16-22.
8. Gunther G, Arauz A. Trombosis venosa cerebral: aspectos actuales del diagnóstico y tratamiento. *Neurología* 2011;26:488-498.
9. Ferro JM et al. ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004;35:664-670.
10. Cantú C, Barinagarrementeria F. Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium. A review of 67 cases. *Stroke* 1993;24:1880-1884.
11. Tall AR. Plasma high-density lipoproteins. Metabolism and relationship to atherogenesis. *J Clin Invest* 1990;86:379.
12. Shah PK, Kaul S, Nilsson J, Cercek B. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming, part I. *Circulation* 2001;104:2376.
13. Cantu C, Arauz A, Ruiz-Sandoval JL, Barinagarrementeria F, et al. Clinical outcome and stroke types in Hispanic mestizos. Presented at: Joint World Congress of Stroke; October 26-29, 2006; Cape Town, South Africa.
14. Saposnik G. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2011;42:1158-1192.
15. Canhao P, Ferro JM, Lindgren AG, Boussier MG, Stam J, Barinagarrementeria F, ISCVT Investigators. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2005;36:1720-1725.
16. Weimar C, König IR, Kraywinkel K, et al. Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia: development and external validation of prognostic models. *Stroke* 2004;35:158.
17. Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, et al. Baseline NIH stroke scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999;53:126.
18. Frankel MR, Morgenstern LB, Kwiatkowski T, et al. Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 2000;55:952.
19. Ilcercil A, Meisner JS, Vijayaraman P, et al. Clinical significance of fossa ovalis membrane aneurysm in adults with cardioembolic cerebral ischemia. *Am J Cardiol* 1997;80:96.



20. Serena J, Martí-Fàbregas J, Santamarina E, et al. Recurrent stroke and massive right-to-left shunt: results from the prospective Spanish multicenter (CODICIA) study. *Stroke* 2008;39:3131.
21. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002;105:2625.
22. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2013;81:619.
23. González Patiño MA, Amador Mena JE, Rodríguez Weber FL. Foramen oval permeable asociado a enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico; controversia en su tratamiento. Experiencia en el Hospital Ángeles Pedregal. *Med Int Méx* 2014;30:511-519.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Prevalencia de proteinuria y de proteinuria persistente en jóvenes de una escuela de nivel medio superior en Hidalgo, México

Erika López-López¹
Mario Joaquín López-Carbajal²
Alicia Armida Ortiz-Gress³

¹ Licenciada en Psicología, M. en C.

² Médico Familiar, epidemiólogo especialista en Salud Pública.

³ TS y PLN.

Dirección de Investigación en Salud de los Servicios de Salud de Hidalgo, México.

RESUMEN

Antecedentes: la proteinuria es común en niños, puede ser benigna o un trastorno sistémico grave. La proteinuria persistente acelera el decline de la tasa de filtración glomerular y es clave en la progresión de enfermedad renal crónica.

Objetivo: identificar la prevalencia de proteinuria y proteinuria persistente en la población de jóvenes de una escuela de nivel medio superior y su asociación con la presión arterial y el índice de masa corporal.

Población y método: estudio transversal descriptivo, efectuado con jóvenes de San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo, México, durante 2014. Inicialmente se determinó la prevalencia a través de tira reactiva, se tomó peso, talla, presión arterial sistólica y diastólica. La segunda etapa consistió en evaluar nuevamente las mismas variables y la tercera etapa incluyó a los positivos en una o las dos evaluaciones previas de proteinuria, lo que se consideró proteinuria persistente.

Resultados: la prevalencia de proteinuria fue de 11%, 64% eran mujeres; 17% tenía obesidad, la media de edad fue 16.6±1.3 años. La media de la presión arterial sistólica y diastólica fue de 104.6±13.69 y 61.6±9.4 mmHg, respectivamente. La prevalencia de proteinuria persistente fue de 4%.

Conclusiones: la prevalencia de proteinuria y proteinuria persistente fue mayor en este grupo en comparación con lo reportado en otros estudios con población similar. No se asoció con presión arterial e índice de masa corporal. Es posible que no está manifiesto porque el daño es leve.

Palabras clave: proteinuria, proteinuria persistente, jóvenes, México.

Prevalence of proteinuria and persistent proteinuria in young students from a high school in Hidalgo, Mexico

ABSTRACT

Background: Proteinuria is common in children, it can be benign or a severe systemic disorder. Persistent proteinuria accelerates the decline of glomerular filtration rate and is key in the progression of chronic renal disease.

Recibido: 4 de marzo 2015

Aceptado: 12 de mayo 2015

Correspondencia: Dra. Erika López López
Av. México 300
42039 Pachuca, Hidalgo, México
erika.lopez83@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

López-López E, López-Carbajal MJ, Ortiz-Gress AA. Prevalencia de proteinuria y de proteinuria persistente en jóvenes de una escuela de nivel medio superior en Hidalgo, México. Med Int Méx 2015;31:374-379.



Objective: To identify the prevalence of proteinuria and persistent proteinuria in the young population of senior high school and its association with blood pressure and body mass index.

Population and method: A descriptive cross-sectional study was done with young people from St. Augustine Tlaxiaca, Hidalgo, Mexico, in 2014. Initially, the prevalence was determined using dipstick, weight, height, systolic and diastolic blood pressure was taken. The second stage evaluated the same variables again and finally who were positive in one or both phases to proteinuria, it was considered persistent proteinuria.

Results: The prevalence of proteinuria was 11%, 64% were female and 17% were obese, the mean age was 16.6 ± 1.3 years. The mean systolic and diastolic blood pressure in those who had proteinuria was 104.6 ± 13.69 mmHg and 61.6 ± 9.4 mmHg, respectively. The prevalence of persistent proteinuria was 4%.

Conclusions: The prevalence of proteinuria and persistent proteinuria was higher in this group compared to that reported in other studies with similar population. It was not associated with BMI and blood pressure. It may not be manifested because the damage is mild.

Key words: proteinuria, persistent proteinuria, young, Mexico.

ANTECEDENTES

La proteinuria es común en niños, puede ser benigna, una enfermedad renal subyacente grave o un trastorno sistémico. Por ello, es importante determinar si es transitoria, ortostática o persistente.¹ La proteinuria persistente ocurre cuando está presente más de tres semanas,² puede ser primaria o secundaria a un daño glomerular o tubulointerstitial.³ Su existencia acelera el decline de la tasa de filtración glomerular (TFG) y puede ser un predictor clave de la progresión de enfermedad renal crónica.⁴

La enfermedad renal crónica tiene implicaciones que afectan directamente el desarrollo físico, psicológico, social y económico de los niños y adolescentes;⁵ desafortunadamente, no siempre se diagnostica de manera temprana. En México, ninguna institución de salud pública realiza sistemáticamente la detección oportuna

de la enfermedad renal crónica ni cuenta con programas para frenar sus repercusiones en el sistema de salud⁶ y sólo uno de cuatro pacientes con enfermedad renal crónica accede a tratamiento sustitutivo.⁷ Ante este panorama, detectar tempranamente el daño renal, a través de la proteinuria persistente, es una estrategia que podría contener tal situación.

La frecuencia de la enfermedad renal crónica muestra una tendencia creciente en países industrializados y en vías de desarrollo;^{8,9} Bolivia registró prevalencias de proteinuria de 11%.¹⁰ Estudios realizados en México en población pediátrica la estiman entre 8¹¹ y 16%.¹² En hombres mayores de 10 años se ha estimado una prevalencia de proteinuria persistente de 0.1%¹³ e incidencia anual de 0.3% en hombres y 0.1% en mujeres; en sujetos sin hipertensión arterial ni diabetes mellitus fue de 0.2% en hombres y 0.06% en mujeres.¹⁴ En población escolar básica

se ha encontrado en 0.08% y en 0.4% en nivel medio superior, que fue mayor en las mujeres.¹⁵

El objetivo de este artículo fue identificar la prevalencia de proteinuria y proteinuria persistente en la población de jóvenes de 15 a 18 años de edad de una escuela de nivel medio superior de San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo.

POBLACIÓN Y MÉTODO

Estudio descriptivo de tipo corte transversal lápsico, efectuado de marzo a julio de 2014. La población se conformó por jóvenes de 15 a 18 años del Colegio de Bachilleres del Estado de Hidalgo (COBAEH), plantel de San Agustín Tlaxiaca. El protocolo de investigación lo evaluaron y aprobaron los comités de Ética e Investigación en Salud de los Servicios de Salud de Hidalgo y las autoridades escolares. La selección de los participantes fue aleatoria; una vez que aceptaron participar los jóvenes seleccionados se les dio información acerca del estudio a sus padres o tutores legales y a ellos; el consentimiento informado fue firmado por ambos. Quienes tuvieron proteinuria persistente se enviaron al centro de salud para su atención médica. La hoja de recolección de datos la llenó personal previamente capacitado.

El estudio consistió en tres etapas: la primera para identificar a los jóvenes con proteinuria, se obtuvo peso, talla, presión arterial sistólica y diastólica, se preguntó si 24 horas antes tuvieron fiebre, si realizaron actividad física intensa y se recabó información de antecedentes familiares de enfermedad renal. A los participantes se le entregó un frasco para recolección de orina, que fue recolectada en ese instante (20 mL), la determinación de proteinuria fue a través de la escala colorimétrica de una tira reactiva Micral-test® (Roche), misma que en diferentes estudios ha mostrado sensibilidad de 83% y especificidad de 96%.¹⁶ Se pesó a los jóvenes vistiendo sus

uniformes escolares y estando descalzos. Se usó una báscula SECA, calibrada. La talla se midió en el estadímetro SECA, con el participante de pie, en el centro de la plataforma y con los brazos a ambos lados del cuerpo. Todas las mediciones se realizaron entre las 8:00 y 12:00 horas. El índice de masa corporal se calculó al dividir peso/talla al cuadrado (kg/m^2) y se registró como variable continua. La presión arterial se midió después de cinco minutos de reposo, estando el joven en un asiento con soporte para la espalda; la medición se tomó en el brazo derecho y en un ambiente tranquilo, dentro de las instalaciones de la escuela, siguiendo el criterio de los procedimientos normalizados de operación ya establecidos y estandarizados por esta unidad de investigación.

Luego de dos semanas, la segunda fase incluyó a todos los participantes positivos a proteinuria y se midieron las variables señaladas. Posterior a dos semanas, la tercera etapa sólo incluyó a los que en la primera y segunda etapas habían resultado positivos a proteinuria para estimar la prevalencia de proteinuria persistente.

El análisis se realizó con el paquete SPSS 14.0 para Windows. Se realizó estadística descriptiva, obteniendo análisis univariado con frecuencias simples y porcentajes; en las variables continuas se obtuvo medida de tendencia central (media) y medidas de dispersión (desviación estándar). La normalidad de los datos se verificó por medio de la prueba de Shapiro-Wilk. Se aplicó prueba de t de Student, U de Mann-Whitney (o ambas) en variables de acuerdo con el comportamiento de la prueba de normalidad.

RESULTADOS

Durante 2014 había 394 jóvenes registrados en el COBAEH. Se seleccionaron y decidieron participar 235, la media de edad fue de 16.9 ± 1.4 años, 54% eran mujeres, en 62% el índice de masa corporal fue normal, 3% tenía bajo peso,



26% sobrepeso y 9% obesidad. El 17% reportó haber realizado actividad física intensa y 2%, fiebre en las últimas 24 horas. Respecto a la presión arterial sistólica y diastólica, la media fue 105.1 ± 9.3 y 61.4 ± 7.7 mmHg, respectivamente.

La prevalencia de proteínas (>20 mL/dL) en orina fue de 11%, de la que 64% correspondió a mujeres; 7% tenía obesidad (Cuadro 1). La media de edad de los estudiantes con proteinuria fue de 16.6 ± 1.3 años, el índice de masa corporal fue de 23.1 ± 3.5 , la presión arterial sistólica y diastólica media fue de 104.6 ± 13.69 y 61.6 ± 9.4 mmHg, respectivamente. La prevalencia de proteinuria persistente fue de 4% (nueve alumnos tuvieron más de 20 mg/dL en al menos dos mediciones de las tres realizadas). Cuadro 2

Cuadro 1. Descripción de los participantes de acuerdo con los valores de proteinuria

	Sin proteinuria Núm. (%)	Con proteinuria (>20 mg/dL) Núm. (%)
Sexo		
Mujer	120 (57)	16 (64)
Hombre	90 (43)	9 (36)
Total	210 (100)	25 (100)
Familiar con enfermedad renal crónica		
Sí	151 (74)	18 (72)
No	54 (26)	7 (28)
Total	205 (100)	25 (100)
Fiebre		
Sí	165 (99)	17 (94)
No	2 (1)	1 (6)
Total	167 (100)	18 (100)
Actividad física intensa		
Sí	93 (83)	10 (83)
No	19 (17)	2 (17)
Total	112 (100)	12 (100)
Índice de masa corporal		
Normal	129 (62)	16 (8)
Bajo peso	6 (3)	2 (1)
Sobrepeso	54 (26)	4 (2)
Obesidad	19 (9)	2 (1)
Total	208 (100)	24 (100)

DISCUSIÓN

El estudio muestra una prevalencia de proteinuria (>20 mL/dL) en orina de 11%, superior a la reportada por Góngora y colaboradores, que fue de 8%¹¹ y menor 16% encontrado en Jalisco.¹² En sujetos sanos no existen muchos estudios, los pocos van orientados a grupos específicos.^{17,18} Debido a que la existencia de proteínas en orina es un marcador del daño renal temprano, es importante continuar con las medidas protectoras pertinentes porque la enfermedad renal es asintomática.¹⁹ La enfermedad renal crónica se divide en cinco fases; la primera se distingue por proteinuria persistente; en esta fase es factible realizar acciones que detengan el avance de esta enfermedad, por lo que el diagnóstico temprano es importante para prevenir el daño renal adicional y puede considerarse marcador de glomerulopatía progresiva.²⁰ Asimismo, los resultados mostraron una proteinuria de 4%, mientras que Nagai y colaboradores mostraron una incidencia en sujetos sin hipertensión y diabetes mellitus de 0.8%.¹⁴

Algunos estudios encontraron que la masa grasa corporal y la masa libre de grasa se asocian positivamente con marcadores de inflamación en pacientes con enfermedad renal crónica.²¹ En este estudio no se encontró asociación estadísticamente significativa entre los valores de peso y talla y la existencia de daño renal en el caso de la proteinuria y proteinuria persistente; es posible que el tamaño de la muestra no lo haya permitido o, en este caso, lo temprano de la enfermedad no permite observar diferencias.

El ejercicio vigoroso aumenta la excreción de proteínas en orina. Sin embargo, estudios en sujetos sanos muestran que después de 24 horas todo vuelve a las cifras basales y no existe cambio posterior a las 48 horas.²² En este estudio, a pesar de que se exploró acerca de la actividad física vigorosa, no hubo diferencias significativas.

Cuadro 2. Comparación de los participantes de acuerdo con la proteinuria persistente <20 mg/dL

Grupo	Observaciones	Media	Desviación estándar	(Intervalos de confianza 95%)	
Edad					
Sin proteinuria persistente	222	16.9	1.4	16.7	17.1
Con proteinuria persistente	9	16.2	0.7	15.7	16.7
Índice de masa corporal					
Sin proteinuria persistente	219	23.7	4.1	23.2	24.3
Con proteinuria persistente	9	23.6	4.4	20.3	26.9
Presión arterial diastólica					
Sin proteinuria persistente	219	61.3	7.5	60.3	62.3
Con proteinuria persistente	9	62.2	12.0	53.0	71.5
Presión arterial sistólica					
Sin proteinuria persistente	222	104.9	8.5	103.8	106.0
Con proteinuria persistente	9	108.9	21.5	92.4	125.4

Si la proteinuria es persistente, deben descartarse enfermedades sistémicas y ser evaluada cuidadosamente para determinar el riesgo de progresar a insuficiencia renal. Desafortunadamente, en México no existen programas dirigidos a la detección temprana de daño renal. Aunado a ello, existe controversia acerca de la detección temprana de daño renal en escuelas debido al costo que implica.²³ Sin embargo, hay países donde se realizan acciones sistemáticas de detección de enfermedad renal en escuelas desde hace varios años; el método más común que se utiliza para el cribado de enfermedad renal crónica en niños implica la medición de muestras puntuales de hematuria y proteinuria.²⁴ Entre los países, destaca Japón, donde el número de pacientes con enfermedad renal crónica ha declinado y el promedio de edad en que se detectó la enfermedad renal crónica se incrementó significativamente.²⁵ Es importante continuar realizando estudios que permitan delinear la política pública en materia

de salud renal que cuente con evidencia científica del contexto local.

REFERENCIAS

- Halbesma N, Kuiken DS, Brantsma AH, Bakker SJ, et al. Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2582-2590.
- Tsao YC, Chan WC, Gibson JB. Persistent proteinuria in children. *Arch Dis Child* 1969;44:443-453.
- Leung AK, Wong AH. Proteinuria in children. *Am Fam Physician* 2010;82:645-651.
- Tryggvason K, Pettersson E. Causes and consequences of proteinuria: the kidney filtration barrier and progressive renal failure. *J Intern Med* 2003;254:216-224.
- Medeiros M, Muñoz Arizpe R. Enfermedad renal en niños. Un problema de salud pública. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011;68:259-261.
- López-Cervantes M, Rojas-Russell ME, Tirado-Gómez LL, Durán-Arenas L, et al. Enfermedad renal crónica y su atención mediante tratamiento sustitutivo en México. México, DF: Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, 2009.



7. Amato D, Álvarez-Aguilar C, Castaneda-Limones R, Rodríguez E, et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. *Kidney Int Suppl* 2005;68:S11-S17.
8. Cueto-Manzano AM, Rojas-Campos E. Status of renal replacement therapy and peritoneal dialysis in Mexico. *Perit Dial Int* 2007;27:142-148.
9. Glasscock RJ. The rising tide of end-stage renal disease: what can be done? *Clin Exp Nephrol* 2004;8:291-296.
10. Plata R, Silva C, Yahuita J, Perez L, et al. The first clinical and epidemiological programme on renal disease in Bolivia: a model for prevention and early diagnosis of renal diseases in the developing countries. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:3034-3036.
11. Góngora-Ortega J, Serna-Vela FJ, Gutiérrez-Mendoza I, Pérez-Guzmán C y col. Prevalencia de enfermedad renal crónica en niños de Aguascalientes, México. *Salud Pública Méx* 2008;50:436-437.
12. Koshy SM, Garcia-García G, Pamplona JS, Renoirte-Lopez K, et al. Screening for kidney disease in children on World Kidney Day in Jalisco, Mexico. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1219-1225.
13. Von Bonsdorff M, Koskenvuo K, Salmi HA, Pasternack A. Prevalence and causes of proteinuria in 20-year-old Finnish men. *Scand J Urol Nephrol* 1981;15:285-290.
14. Nagai K, Saito C, Watanabe F, Ohkubo R, et al. Annual incidence of persistent proteinuria in the general population from Ibaraki annual urinalysis study. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:255-260.
15. Murakami M, Hayakawa M, Yanagihara T, Hukunaga Y. Proteinuria screening for children. *Kidney Int* 2005;67:S23-S27.
16. Cortes-Sanabria L, et al. Utility of the Dipstick Micraltest IITM in the screening of microalbuminuria of diabetes mellitus type 2 and essential hypertension. *Rev Invest Clín* 2006;58:190-197.
17. Cavalcante MA, Coelho SN, Lacerda HR. Prevalence of persistent proteinuria in stable HIV/AIDS patients and its association with HIV nephropathy. *Braz J Infect Dis* 2007;11:456-461.
18. Reich HN, Gladman DD, Urowitz MB, Bargman JM, et al. Persistent proteinuria and dyslipidemia increase the risk of progressive chronic kidney disease in lupus erythematosus. *Kidney Int* 2011;79:914-920.
19. Marsciani M, Pasini A, Montini G. Asymptomatic proteinuria in children. *G Ital Nefrol* 2011;28:489-498.
20. Kashif W, Siddiqi N, Dincer AP, Dincer HE, Hirsch S. Proteinuria: how to evaluate an important finding. *Cleve Clin J Med* 2003;70:535-537, 541-544, 546-547.
21. Wing MR, Yang W, T, et al., Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. Race modifies the association between adiposity and inflammation in patients with chronic kidney disease: findings from the chronic renal insufficiency cohort study. *Obesity* 2014;22:1359-1366.
22. Heathcote KL, Wilson MP, Quest DW, Wilson TW. Prevalence and duration of exercise induced albuminuria in healthy people. *Clin Invest Med* 2009;32:E261-5.
23. Mustafa A. Management of chronic kidney disease: A Clinician's Guide. Turkey. Springer.
24. Hogg RJ. Screening for CKD in children: a global controversy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:509-515.
25. Imai E, Yamagata K, Iseki K, Iso H, et al. Kidney disease screening program in Japan: history, outcome, and perspectives. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1360-1366.



Metanálisis: prevención primaria de la encefalopatía hepática con lactulosa en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva

RESUMEN

Antecedentes: la encefalopatía hepática es un síndrome neuropsiquiátrico complejo reconocido como predictor inequívoco de mal pronóstico en pacientes cirróticos. Este síndrome puede ocasionar daño neurológico irreversible a pesar del tratamiento farmacológico adecuado.

Objetivos: evaluar, mediante un metanálisis, la eficacia de la lactulosa en la prevención de la encefalopatía hepática manifiesta en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva.

Material y método: búsqueda electrónica en EMBASE, MEDLINE y CENTRAL de ensayos clínicos con distribución al azar en los que se investigó la administración de lactulosa *versus* placebo o no intervención como método de prevención primaria de encefalopatía hepática en pacientes adultos con cirrosis hepática y hemorragia digestiva. La selección, la extracción de los datos, la valoración de los riesgos de sesgo y la calidad de los estudios las realizaron dos investigadores.

Resultado: sólo dos estudios cumplieron los criterios de inclusión. Con base en evidencia de calidad baja, la lactulosa disminuye de manera significativa los episodios de encefalopatía hepática manifiesta en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva. El riesgo relativo fue de 0.30 (IC 95% 0.14 a 0.64, $p=0.002$) favorable al grupo de tratamiento. Los episodios de diarrea fueron también significativamente más frecuentes en el grupo de lactulosa con riesgo relativo de 10.23 (IC 95%, 1.31 a 79.84, $p=0.03$).

Conclusiones: la evidencia actual sugiere un beneficio potencial de la lactulosa en la prevención primaria de encefalopatía hepática tras un episodio de hemorragia digestiva en pacientes con cirrosis hepática. Se requieren más estudios para esclarecer la incertidumbre relacionada con el riesgo-beneficio de tal intervención.

Palabras clave: cirrosis hepática, encefalopatía hepática, lactulosa, sangrado.

Meta-analysis: Primary prophylaxis of clinically overt hepatic encephalopathy with lactulose in patients with liver cirrhosis and acute GI bleeding

ABSTRACT

Background: Overt hepatic encephalopathy (HE) is associated with poor prognosis in patients with cirrhosis. Since neurocognitive deficits

Carlos A Andrade-Castellanos¹
Luis E Colunga-Lozano²

¹ Médico Internista adscrito al Servicio de Urgencias Adultos. Coordinador del Grupo Asociado Mexicano de la Red Cochrane Iberoamericana. Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca.

² Médico residente de la especialidad de Medicina del Enfermo Adulto en Estado Crítico, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Recibido: 24 de marzo 2015

Aceptado: 19 de mayo 2015

Correspondencia: Dr. Carlos A Andrade Castellanos
Servicio de Urgencias Adultos
Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca
Salvador Quevedo y Zubieta 750
44340 Guadalajara, Jalisco, México
caandrade@hcg.gob.mx

Este artículo debe citarse como

Andrade-Castellanos CA, Colunga-Lozano LE. Metanálisis: prevención primaria de la encefalopatía hepática con lactulosa en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva. Med Int Méx 2015;31:380-388.



following an episode of HE may not be fully reversible, prophylactic therapy of overt HE is warranted.

Objective: To evaluate whether the use of lactulose reduce the incidence of clinically overt hepatic encephalopathy in bleeding cirrhotic patients.

Material and method: We searched MEDLINE, EMBASE, and CENTRAL for randomized controlled trials comparing lactulose with placebo or no intervention in adult patients with liver cirrhosis and acute GI bleeding. To be eligible, studies must assess the efficacy of lactulose in preventing an episode of overt hepatic encephalopathy as primary prophylaxis. Two reviewers extracted data, assessed risk of bias and summarized strength of evidence using the GRADE approach.

Results: Low quality evidence from two trials suggested that lactulose significantly reduce the incidence of overt HE in bleeding cirrhotic patients (relative risk, 0.30 [95% CI, 0.14 to 0.64, $p=0.002$] $I^2=0\%$). Compared with no intervention, lactulose significantly increased the incidence of diarrhea (relative risk, 10.23 [95% CI, 1.31 to 79.84, $p=0.03$]; $I^2=0\%$).

Conclusions: The available evidence suggests a potential effect of lactulose in the prevention of overt hepatic encephalopathy in bleeding cirrhotic patients. Further research is necessary to clarify effects on long-term clinical outcomes and safety.

Key words: cirrhosis, hepatic encephalopathy, lactulose, upper gastrointestinal bleeding.

ANTECEDENTES

La encefalopatía hepática es un síndrome neuropsiquiátrico complejo que afecta a pacientes con insuficiencia hepática aguda o crónica en ausencia de otros trastornos neurológicos.¹ La encefalopatía hepática en pacientes cirróticos se divide en dos grupos: encefalopatía hepática manifiesta y encefalopatía hepática mínima. A *grosso modo*, en la encefalopatía hepática manifiesta sobrevienen alteraciones francas en el estado mental, medibles a través del sistema de gradación clínico de West-Haven.^{2,3}

Una vez que un paciente con cirrosis hepática padece encefalopatía hepática, su pronóstico se ensombrece. Esto en razón de que su supervivencia a tres años a partir de tal episodio es

sólo de 23%.⁴ La encefalopatía hepática no sólo se asocia con mortalidad, también disminuye la calidad de vida de los pacientes y sus familiares.⁵ Por si esto fuera poco, la evidencia actual sugiere que el daño cognitivo asociado con la encefalopatía hepática puede no ser del todo reversible a pesar del tratamiento farmacológico apropiado e, incluso, a pesar del trasplante hepático.⁶⁻⁸ En vista de lo anterior, las medidas encaminadas a la prevención de esta entidad clínica son por demás relevantes.

La hemorragia digestiva es uno de los principales factores de riesgo de encefalopatía hepática. La absorción intestinal de amonio a partir de las proteínas de la sangre en la luz del intestino es el mecanismo fisiopatológico principal de la aparición de encefalopatía hepática tras la hemorragia

digestiva.⁹ La lactulosa es un disacárido no absorbible que además de su efecto laxante, reduce el pH colónico interfiriendo con la absorción de amonio en el lumen intestinal.^{9,10} Las guías de práctica clínica internacionales recomiendan la administración de lactulosa en el tratamiento de la encefalopatía hepática manifiesta y como medida de prevención secundaria.¹¹ Sin embargo y de momento, las guías no recomiendan la prevención primaria de eventos de encefalopatía hepática, salvo en pacientes en riesgo alto (no definido claramente en las guías).¹¹ Esta última recomendación se cataloga como débil con base en evidencia de calidad baja con el sistema de gradación GRADE; por ausencia de ensayos clínicos con distribución al azar.¹²

El objetivo de este metanálisis es evaluar el efecto de la lactulosa como medida de prevención primaria de encefalopatía hepática en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva. Para ello, y a fin de disponer de un panorama más completo acerca de la utilidad de tal intervención, decidimos realizar un metanálisis de ensayos clínicos con distribución al azar que evalúen la administración de este fármaco *versus* placebo o no intervención.

MATERIAL Y MÉTODO

Búsqueda en EMBASE, MEDLINE vía OVID y Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), hasta el 1 de enero de 2015, sin restricción de lenguaje utilizando los términos: *hepatic encephalopathy; hepatic coma; lactulose; disaccharide; gastrointestinal hemorrhage; blind; random; controlled; placebo; clinical trial*, siguiendo las recomendaciones PRISMA.¹³

Selección de los estudios

Se incluyeron ensayos clínicos con distribución al azar de pacientes adultos con cirrosis hepática de diversas causas en los que se estudió la

administración de lactulosa *versus* placebo o no intervención como método de prevención primaria tras un evento de hemorragia digestiva alta o baja. Para ser incluidos en el análisis, los ensayos clínicos debían reportar desenlaces clínicos importantes para los pacientes y no desenlaces sustitutos (por ejemplo, concentraciones de amonio). Además, el inicio de la intervención debía ser en un periodo no mayor a 72 horas del inicio del episodio hemorrágico. Los criterios de exclusión fueron: *a)* sujetos menores a 18 años de edad, *b)* pacientes con encefalopatía hepática manifiesta al momento de la aparición, *c)* pacientes con encefalopatía hepática tipo A o B, *d)* pacientes en tratamiento con lactulosa o lactitol, *e)* pacientes con enfermedad neurológica conocida y *f)* administración de lactulosa como medida de prevención secundaria. La valoración de los criterios de inclusión o exclusión de estudios la realizaron de manera independientemente dos investigadores. Los desacuerdos se resolvieron por consenso.

Extracción de datos y evaluación de la calidad de los estudios

La extracción de los datos y la valoración de la calidad de los estudios las realizaron dos investigadores. Los desenlaces clínicos de interés fueron: desarrollo de encefalopatía hepática manifiesta, mortalidad y efectos adversos de la intervención, principalmente diarrea. La calidad de los estudios se evaluó con la herramienta de sesgos de la Colaboración Cochrane.¹⁴ Se utilizó el sistema GRADE para resumir la calidad de la evidencia en relación con los desenlaces importantes.¹² El sistema GRADE evalúa la calidad de los estudios de acuerdo con los siguientes parámetros: diseño, riesgos de sesgo, inconsistencia, datos indirectos, imprecisión y otras consideraciones (por ejemplo, sesgo de publicación). Este sistema sitúa la calidad de la evidencia como *alta, moderada, baja o muy baja*.



Síntesis y análisis de los datos

El análisis estadístico se realizó con la ayuda del programa Review Manager, versión 5.3 (Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Dinamarca). Los resultados se expresaron en riesgo relativo (RR) para los desenlaces dicotómicos con su respectivo intervalo de confianza de 95%. Se eligió el modelo de efectos aleatorios de DerSimonian-Laird para la estimación del efecto en vista de la variabilidad esperada entre los ensayos.¹⁵ La heterogeneidad se evaluó con el estadístico I^2 , que se consideró leve si resultó menor de 25%, moderada si resultó de 50% y sustancial si resultó de 75%.¹⁶ No fue posible el análisis de sesgo de publicación con gráfica de embudo debido a que se evaluaron menos de 10 ensayos clínicos.¹⁷

RESULTADOS

A partir de la estrategia electrónica de búsqueda se obtuvieron y revisaron 140 títulos y resúmenes. De éstos, 132 se excluyeron debido que no eran ensayos clínicos con distribución al azar. Se evaluaron a detalle ocho estudios, de los que se excluyeron seis con base en los criterios de inclusión y exclusión entre los grupos de tratamiento.

En total, sólo dos ensayos clínicos se incluyeron en el análisis.^{18,19} La población total de estos estudios fue de 200 individuos, que se distribuyeron al azar para recibir lactulosa ($n=100$) y para no recibir tratamiento ($n=100$); no hubo comparaciones *versus* placebo en razón, quizá, de que no fue posible el cegamiento por las modificaciones intestinales inducidas por la lactulosa y su sabor dulce al paladar. En estos estudios, el origen de la hemorragia se clasificó como variceal en 155 pacientes (78%) y no variceal en 45 pacientes (22%). No se evaluaron pacientes con hemorragia digestiva baja. Las características de los ensayos se muestran en el Cuadro 1. La dosis de lactulosa fue similar en ambos ensayos, la meta fue obtener dos a tres evacuaciones semilíquidas

por día. La duración del tratamiento fue menor a una semana (5-6 días) y no hubo seguimiento de pacientes a mayor tiempo. El diagnóstico de encefalopatía hepática manifiesta se realizó con base en los criterios clínicos de West-Haven; aunque los pacientes en los ensayos no contaban con pruebas psicométricas previas para excluir encefalopatía hepática mínima. Los desenlaces clínicos de los ensayos se analizaron por análisis por protocolo.

Desenlaces clínicos

El metanálisis con el modelo de efectos aleatorios reveló que la administración de lactulosa reduce de manera significativa la incidencia de encefalopatía hepática manifiesta en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva variceal y no variceal (riesgo relativo, 0.30 [IC 95%, 0.14 a 0.64, $p=0.002$]). Estos datos se obtuvieron siguiendo un análisis por intención a tratar de todos los pacientes distribuidos al azar con la finalidad de reflejar las condiciones de la vida real; a diferencia del análisis por protocolo seguido por los investigadores. Los datos en relación con lo anterior fueron homogéneos ($I^2=0\%$, Figura 1). De los 100 pacientes tratados con no intervención, 25 (25%) padecieron encefalopatía hepática manifiesta en comparación con 7 pacientes de los 100 tratados con lactulosa (7%) durante un periodo de cinco a seis días. Esto equivale a un número necesario de pacientes a tratar de 5 (IC 95%, 4 a 13).

En relación con la mortalidad, no hubo diferencia significativa entre las comparaciones (riesgo relativo, 0.47 [IC 95%, 0.14 a 1.58, $p=0.22$]; $I^2=0\%$, Figura 2), aunque se observó cierta tendencia a favor de lactulosa en la reducción de la mortalidad. En total, 10 pacientes fallecieron en ambos estudios, la mayoría de ellos pertenecía al grupo control (7 de 10). Las causas de muerte, según lo reportado por los autores, fueron: insuficiencia hepática progresiva en 7 de 10 y

Cuadro 1. Características de los ensayos clínicos incluidos en el metanálisis

	Sharma y col., 2011 ¹⁸	Wen y col., 2013 ¹⁹
Características de la población	Pacientes con cirrosis hepática y hemorragia digestiva variceal dentro de las primeras 24 horas de la aparición	Pacientes con cirrosis hepática y hemorragia digestiva variceal (65%) y no variceal dentro de las primeras 72 horas de la aparición
Número de pacientes (% varones)	70 (83)	130 (71)
Edad en años con media ± desviación estándar		
Grupo intervención	41.6±12.9	53.0±13.3
Grupo control	37.2±16.0	50.4±10.2
Clasificación Child-Pugh (%)		
A	ND*	71 (55)
B	ND*	46 (36)
C	ND*	11 (8)
Puntaje, con media ± desviación estándar		
Grupo intervención	9.6±1.4	6 (4-12) [†]
Grupo control	9.6±1.5	6 (4-12) [†]
Causa de la cirrosis hepática (%)		
Alcohol	33 (47)	12 (9)
Viral (VHB, VHC)	26 (37)	94 (73)
Régimen de tratamiento		
Grupo de intervención	Lactulosa 30 mL en dosis divididas	Lactulosa 10-30 mL en dosis divididas
Grupo control	No lactulosa	No lactulosa
Desenlace primario	Encefalopatía hepática manifiesta	Encefalopatía hepática manifiesta
Criterio diagnóstico	West-Haven	West-Haven
Duración de la intervención	5 días	6 días
Mortalidad		
Grupo de intervención	3	0
Grupo control	6	1

*ND: no hay datos. †: datos proporcionados como mediana (intervalos).

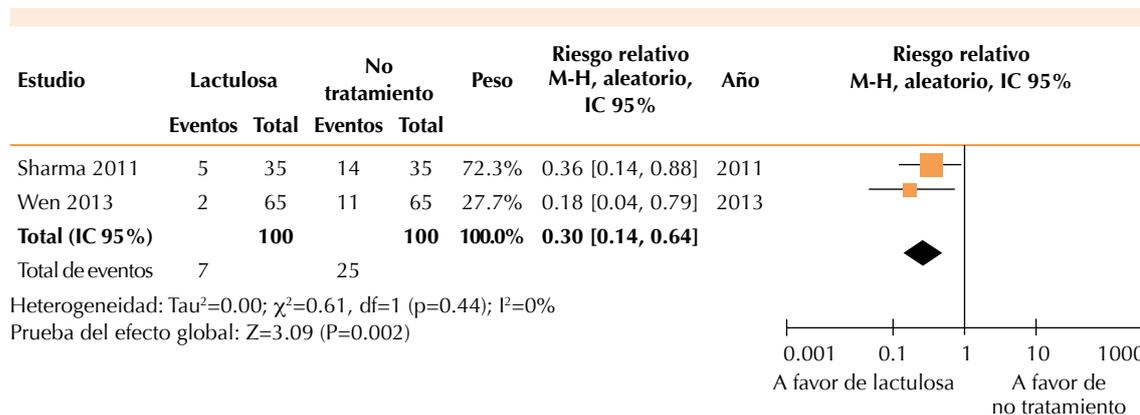


Figura 1. Gráfico de bosque de la comparación: lactulosa versus no tratamiento, desenlace: aparición de encefalopatía hepática manifiesta.

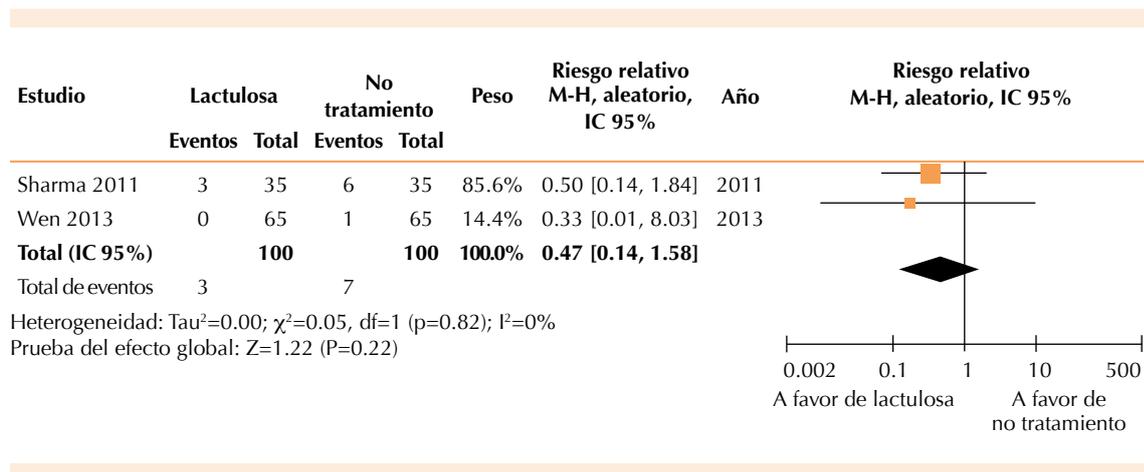


Figura 2. Gráfico de bosque de la comparación: lactulosa *versus* no tratamiento, desenlace: mortalidad.

hemorragia que no pudo ser contralada en 3 de 10 pacientes.^{18,19}

La diarrea es el efecto adverso más común asociado con la administración de disacáridos no absorbibles, como la lactulosa. En comparación con la no intervención, la lactulosa aumentó de manera significativa la incidencia de diarrea en el grupo de estudio (riesgo relativo, 10.23 [IC 95%, 1.31 a 79.84, $p=0.03$]; $I^2=0\%$, Figura 3). En el estudio de Wen y colaboradores,¹⁹ dos pacientes se excluyeron del análisis final porque dejaron de recibir la intervención en razón de la severidad de la diarrea (se siguió un análisis por protocolo). En ambos estudios (incluso los pacientes excluidos de análisis), la administración de lactulosa no se asoció con efectos adversos severos, como deshidratación o alteraciones del sodio sérico.

DISCUSIÓN

La evidencia actual, en la forma de ensayos clínicos con distribución al azar, sugiere un efecto potencial de la lactulosa como método de prevención primaria en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva. Sin embargo, esta

evidencia es insuficiente para determinar la eficacia de esta intervención en vista del número tan pequeño de pacientes y eventos analizados.

Los beneficios clínicos observados con la administración de lactulosa pueden explicarse parcialmente por el aumento en la excreción fecal de nitrógeno observada tras su administración enteral.¹⁰ Además, la lactulosa puede estar asociada con otros efectos benéficos más allá de su acción en la absorción de amonio. Los pacientes con cirrosis hepática tienen alteraciones sustanciales en su microbiota intestinal, caracterizada por el aumento significativo en el crecimiento fecal de bacterias potencialmente patógenas. El sobrecrecimiento bacteriano en el intestino es común y se asocia con endotoxemia sistémica en pacientes con cirrosis hepática.²⁰⁻²³ Al alterar la motilidad intestinal, la lactulosa puede jugar un papel importante en la reducción del crecimiento de bacterias patógenas,²¹ impidiendo la absorción de toxinas bacterianas y, por ende, reduciendo la respuesta inflamatoria sistémica y la mortalidad relacionada con la sepsis.^{24,25} La combinación de lactulosa con antibióticos no absorbible puede contribuir aún más a restablecer el

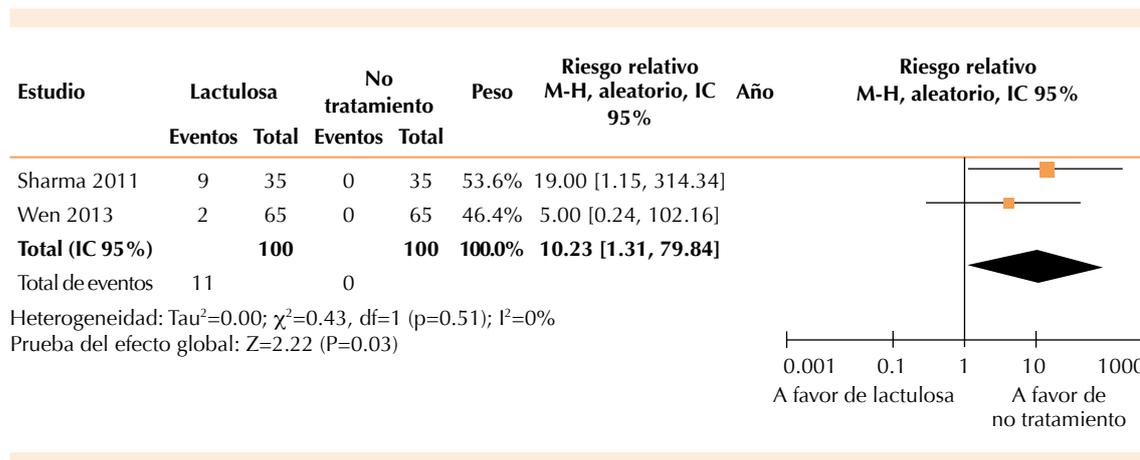


Figura 3. Gráfico de bosque de la comparación: lactulosa versus no tratamiento, desenlace: diarrea.

equilibrio en la microflora intestinal. Ensayos clínicos recientes demostraron disminución en la mortalidad relacionada con sepsis con la combinación lactulosa + rifaximina.²⁶

Este metanálisis tiene varias limitaciones a considerar. La primera tiene relación con la calidad de la evidencia analizada: el método de la generación de la secuencia de distribución al azar fue incierto en ambos estudios. Además, ambos fueron abiertos para los participantes y el personal a cargo de ellos; esto confiere un alto riesgo de sesgo, siguiendo los criterios de la herramienta de la Colaboración Cochrane (Cuadro 2).¹⁴ De acuerdo con la metodología GRADE, esta evidencia se clasifica como de calidad *baja* para los desenlaces importantes: aparición de encefalopatía hepática y mortalidad, y *muy baja* para el desenlace de diarrea, al que se le añade la imprecisión al observar lo amplio de los intervalos de confianza (Cuadro 2).

El sesgo de publicación es un punto muy serio a considerar en la evaluación de nuestros resultados. A pesar de que se realizó una búsqueda con términos preestablecidos sin restricción de idiomas, la búsqueda sólo se limitó a bases de

datos electrónicas. No se realizaron otros tipos de búsqueda para abarcar “bibliografía gris” y registros de ensayos clínicos. Quizá ésta fue una de las razones de encontrar tan pocos ensayos y en vista de ello no fue prudente realizar un análisis formal de sesgo de publicación.¹⁷

En la evidencia analizada, el sesgo de medición ciertamente es posible para el desenlace “aparición de encefalopatía hepática”. Los estadios clínicos de West-Haven se conocen por su subjetividad, sobre todo en la evaluación del estadio I de la encefalopatía hepática.²⁷ Lo anterior, aunado a las deficiencias metodológicas relacionadas con el cegamiento, quizá actuaron en concierto para sobreestimar el efecto de la intervención.^{28,29}

CONCLUSIONES

Este metanálisis debe interpretarse en el contexto de las limitaciones inherentes a los ensayos clínicos incluidos y a su metodología. Sin embargo, ofrece evidencia acerca del potencial beneficio de la lactulosa en la prevención primaria de eventos de encefalopatía hepática en una población en riesgo alto, contrario a lo sugerido en las guías clínicas internacionales de 2014, en

**Cuadro 2.** Valoración de los riesgos de sesgo y calidad de la evidencia

Estudio	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento	Datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otras fuentes de sesgo
Sharma 2011 ¹⁸	Sí	Sí	No	No	No	No
Wen 2013 ¹⁹	Sí	¿?	No	No	No	No

Pacientes: pacientes con cirrosis hepática y hemorragia digestiva alta variceal y no variceal **Intervención:** lactulosa *versus* no tratamiento

Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Núm. de pacientes	Calidad de la evidencia (GRADE)
- Encefalopatía hepática manifiesta	RR 0.30 (0.14-0.64)	200	Baja ¹ ⊕⊕○○
- Mortalidad	RR 0.47 (0.14-1.58)	200	Baja ¹ ⊕⊕○○
- Diarrea	RR 10.23 (1.31-79.84)	200	Muybaja ^{1,2} ⊕○○○

¹ Por falta de cegamiento de los participantes y el personal, el ocultamiento de la secuencia de la asignación fue incierto en el estudio de Wen y colaboradores. La falta de cegamiento no se considera importante en la medición del desenlace de mortalidad; sin embargo, en vista de los pocos pacientes analizados y pocos eventos, la evidencia continúa siendo baja.

² La evidencia cae a muy baja en razón de lo amplio de los intervalos de confianza; cae por imprecisión.

donde se menciona que no hay evidencia en la forma de ensayos clínicos.¹¹

Se requieren más estudios en la forma de ensayos clínicos con distribución al azar de tipo multicéntrico con mayor seguimiento, para esclarecer la incertidumbre relacionada con el riesgo-beneficio de la intervención. Además, estos beneficios podrían ser mayores con la combinación lactulosa + rifaximina, lo que podría investigarse con ensayos clínicos de diseño factorial de múltiples comparaciones. Los ensayos deben tener suficiente poder estadístico para investigar el potencial beneficio en la mortalidad, y por cuánto tiempo deben utilizarse tales estrategias. Finalmente, sería interesante saber si estas intervenciones preventivas y sus beneficios son válidos para todos de pacientes cirróticos en sus diferentes estadios. El consenso de expertos de la Sociedad Internacional de Encefalopatía Hepática y Metabolismo del Nitrógeno ofrece recomendaciones acerca de la realización de ensayos clínicos en esta población de pacientes.²

REFERENCIAS

1. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, et al. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716-721.
2. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy--an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:739-747.
3. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* 1977;72:573-583.
4. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:890-895.
5. Prakash RK, Kanna S, Mullen KD. Evolving concepts: the negative effect of minimal hepatic encephalopathy and role for prophylaxis in patients with cirrhosis. *Clin Ther* 2013;35:1458-1473.
6. Riggio O, Ridola L, Pasquale C, Nardelli S, et al. Evidence of persistent cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:181-183.
7. Garcia-Martinez R, Rovira A, Alonso J, Jacas C, et al. Hepatic encephalopathy is associated with posttrans-

- plant cognitive function and brain volume. *Liver Transpl* 2011;17:38-46.
8. Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, Wade JB, et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010;138:2332-2340.
 9. Häussinger D, Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut* 2008;57:1156-1165.
 10. Heredia D, Terés J, Orteu N, Rodés J. Lactitol vs. lactulose in the treatment of chronic recurrent portal-systemic encephalopathy. *J Hepatol* 1988;7:106-10.
 11. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014;60:715-735.
 12. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-926.
 13. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2009;151:W65-94.
 14. Higgins JPT, Altman DG. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester, UK: John Wiley, 2008;187-241.
 15. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-188.
 16. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-560.
 17. Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomized controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4002.
 18. Sharma P, Agrawal A, Sharma BC, Sarin SK. Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: a randomized controlled trial of lactulose *versus* no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:996-1003.
 19. Wen J, Liu Q, Song J, Tong M, et al. Lactulose is highly potential in prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding: results of a controlled randomized trial. *Digestion* 2013;87:132-138.
 20. Bauer TM, Schwacha H, Steinbrückner B, Brinkmann FE, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxemia. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2364-2370.
 21. Gupta A, Dhiman RK, Kumari S, Rana S, et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2010;53:849-855.
 23. Lunia MK, Sharma BC, Sachdeva S. Small intestinal bacterial overgrowth and delayed orocecal transit time in patients with cirrhosis and low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology Int* 2013;7:268-273.
 24. Cazzaniga M, Dionigi E, Gobbo G, Fioretti A, et al. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome. *J Hepatol* 2009;51:475-482.
 25. Shawcross DL, Shabbir SS, Taylor NJ, Hughes RD. Ammonia and the neutrophil in the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:1062-1069.
 26. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, Srivastava S, et al. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1458-1463.
 27. Kircheis G, Fleig WE, Görtelmeyer R, Grafe S, Häussinger D. Assessment of low-grade hepatic encephalopathy: a critical analysis. *J Hepatol* 2007;47:642-650.
 28. Kjaergard LL, Villumsen J, Gluud C. Reported methodologic quality and discrepancies between large and small randomized trials in meta-analyses. *Ann Intern Med* 2001;135:982-989.
 29. Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 1998;352:609-613.



Enfermedad renal crónica por estadio secundaria a diabetes

RESUMEN

Antecedentes: la enfermedad renal crónica secundaria a diabetes es un problema de salud pública con serio problema de subregistro y diagnóstico en estadios tardíos.

Objetivo: determinar el tiempo de evolución de la diabetes y prevalencia por estadio de la enfermedad renal crónica.

Material y método: estudio transversal, descriptivo, efectuado en 236 pacientes diabéticos tipo 2. Se incluyeron todos los pacientes con más de cinco años de evolución de la diabetes tipo 2, el tamaño de la muestra se calculó con la fórmula de promedios para población finita y la selección fue aleatoria simple. Se estudiaron variables sociodemográficas y de salud, el estadio de la enfermedad renal crónica se determinó mediante la ecuación de Cockcroft-Gault. El análisis estadístico incluyó promedios, porcentajes e intervalos de confianza.

Resultados: el tiempo promedio de evolución de la diabetes en el estadio 5 fue de 21.25 años (IC 95%; 18.65-23.76), 12% (IC 95%; 8.1-16.5) de los pacientes se encontraban en estadio 5. El tiempo promedio de evolución del estadio 1 al estadio 5 fue de 11.19 años.

Conclusión: el panorama del paciente diabético con enfermedad renal crónica no es muy halagador, se distingue por tiempos de evolución cortos entre los estadios y porcentaje de población alto en estadios 4 y 5.

Palabras clave: diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, evolución clínica, estadio.

Rosaura Padilla-Anaya^{1,2}
Enrique Villarreal-Ríos^{1,3}
Emma Rosa Vargas-Daza¹
Lidia Martínez-González¹
Liliana Galicia-Rodríguez¹
Miguel Ángel Villatoro-Padilla⁴

¹ Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud Querétaro, Instituto Mexicano del Seguro Social.

² Unidad de Medicina Familiar núm. 16, Instituto Mexicano del Seguro Social, Querétaro.

³ Licenciatura en Medicina, División de Ciencias de la Salud, Universidad del Valle de México campus Querétaro.

⁴ Jefatura de Prestaciones Médicas Querétaro, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Chronic kidney disease by stage secondary to diabetes

ABSTRACT

Background: Chronic kidney disease secondary to diabetes is a public health problem; however, it indicates underreporting where the majority of the patients get diagnosed on lately stages.

Objective: To determine the evolution time of diabetes and prevalence for stages on chronic kidney disease.

Material and method: A cross-sectional and descriptive study was done on 236 patients diabetic type 2. There were included all of them that

Recibido: 27 de marzo 2015

Aceptado: 19 de mayo 2015

Correspondencia: Dr. Enrique Villarreal Ríos
Av. 5 de Febrero y Av. Zaragoza
76000 Querétaro, Querétaro, México
evr57@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Padilla-Anaya R, Villarreal-Ríos E, Vargas-Daza ER, Martínez-González L y col. Enfermedad renal crónica por estadio secundaria a diabetes. Med Int Méx 2015;31:389-394.

have more than 5 years of evolution on the diabetes type 2, the sample was calculated with the averages formula for finite population and the selection was simple random. Sociodemographic variables and health variables were studied, the stage of chronic kidney disease were estimated by the Cockcroft-Gault equation. The statistic analysis included averages, percentages and confidence intervals.

Results: The evolution time average of the DM2 from the patients on stage 5 was of 21.25 years (CI 95%; 18.65-23.76). There were identified 12% (CI 95%; 8.1-16.5) of patients on stage 5. The evolution time average from a stage 1 to 5 was 11.19 years.

Conclusion: The diabetic patient with chronic kidney disease is not flattering; it is distinguished by short evolution times between the stages and high population percentage on stages 4 and 5.

Key words: diabetes mellitus, chronic kidney disease, clinic evolution, stages.

ANTECEDENTES

La enfermedad renal crónica es un problema de salud pública en todo el mundo, con incidencia y prevalencia crecientes, pronóstico adverso y alto costo.¹ De acuerdo con los criterios de la guía K/DOQI, se distingue como la existencia de lesión renal con o sin descenso de la filtración glomerular durante un periodo igual o superior a tres meses.^{2,3}

La diabetes tipo 2 es la primera causa de enfermedad renal crónica en el mundo; en México es responsable de 55% de los casos.⁴ Esta enfermedad es comparable con un *iceberg*, en el que se aprecia solamente una pequeña parte del problema existente debido al subregistro caracterizado por diagnóstico en estadios tardíos.⁵

La *Iniciativa para la Calidad de los Resultados de la Insuficiencia Renal* de la *Fundación Nacional del Riñón de Estados Unidos* (US NKF-KDOQI) clasifica la enfermedad renal crónica en cinco etapas de acuerdo con la velocidad de filtración

glomerular; para ello usa las ecuaciones de predicción de Cockcroft-Gault o MDRD.^{6,7}

De acuerdo con la historia natural de la enfermedad renal crónica secundaria a diabetes, en el estadio 1 existe hipertrofia e hiperfunción renal y en esta etapa se encuentra entre 30 y 40% de los pacientes al momento del diagnóstico.⁸ El estadio 2 se distingue por normoalbuminuria, la transición a esta etapa ocurre tres a cinco años después del diagnóstico y puede durar varios años; alrededor de 50% de los pacientes con diabetes tipo 2 permanece así toda su vida. El estadio 3, caracterizado por nefropatía diabética incipiente con microalbuminuria, aparece 15 años después del diagnóstico. El estadio 4 se distingue por proteinuria y aumento de la creatinina sérica. En el estadio 5 se observan las manifestaciones del síndrome urémico.^{9,10}

El riesgo de padecer enfermedad renal crónica se incrementa con el tiempo de evolución de la diabetes tipo 2 y con el descontrol metabólico crónico; aunado a ello, en mayores de 40 años



existe una pérdida progresiva de la velocidad de filtración glomerular que corresponde a 1 mL por año. Este deterioro progresivo se asocia con reemplazo del tejido renal por tejido fibroso, lo que implica glomerulosclerosis progresiva, nefrosclerosis y fibrosis túbulo-intersticial.¹¹

La declinación de la función renal se asocia directamente con la acumulación de complicaciones que ocasionan un pronóstico adverso. El paciente puede experimentar progresión renal durante la evolución silenciosa y la probabilidad de que el paciente fallezca por complicaciones cardiovasculares es mucho mayor que la progresión a insuficiencia renal terminal.^{12,13}

En las etapas 1, 2 y 3 la mayoría de los pacientes no progresará a la fase terminal de enfermedad renal crónica si se encuentran con glucosa controlada; no obstante, en las etapas 4 y 5 el pronóstico es adverso, de ahí la importancia de adoptar medidas para mejorar la evolución a través de la prevención, detección, evaluación y tratamiento.¹⁴

En este contexto, el objetivo del artículo es determinar el tiempo de evolución de la diabetes y prevalencia por estadio de la enfermedad renal crónica.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal, descriptivo, efectuado en 236 pacientes diabéticos tipo 2 pertenecientes a tres unidades de Medicina Familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social en la ciudad de Querétaro, México, de enero a diciembre de 2011.

Se incluyeron todos los pacientes con más de cinco años de evolución de diabetes tipo 2; se excluyeron lo que tenían obesidad mórbida, desnutrición, diabetes tipo 1, litiasis renal, poliquistosis renal, enfermedades autoinmunitarias, infecciones recurrentes de las vías urinarias y

aquéllos en los que se diagnosticó hipertensión arterial antes de diabetes.

El tamaño de la muestra (n=236) se calculó con la fórmula de promedios para población finita, con 95% de confianza (Z=1.64), poder de la prueba de 80% (Z=0.84) y tiempo promedio de evolución de la diabetes en el estadio 3 de 15 años.

La técnica muestral fue bietápica; en la primera se estratificó proporcionalmente por unidad médica, en la segunda etapa se usó la técnica aleatoria simple considerando marco muestral el censo de pacientes con diabetes tipo 2 de 2011 de cada unidad médica. Cuando el sujeto de estudio no cumplía los criterios de selección se tomó el inmediato siguiente; se recabaron 236 expedientes electrónicos.

En el expediente electrónico se recabaron las siguientes variables:

- Sociodemográficas (sexo, escolaridad, edad).
- De salud (años de evolución de la diabetes mellitus, años de evolución de hipertensión arterial, concentración de glucosa e índice de masa corporal).
- Estadio de enfermedad renal crónica: el diagnóstico se realizó en hombres y mujeres usando la fórmula de Cockcroft-Gault:

$$\text{Hombres} = \frac{(140 - \text{edad}) * \text{peso}}{72 * \text{creatinina sérica}} \quad \text{Mujeres} = \frac{[(140 - \text{edad}) * \text{peso}] * 0.85}{72 * \text{creatinina sérica}}$$

El análisis estadístico incluyó promedios, porcentajes e intervalos de confianza.

RESULTADOS

Predominó el sexo femenino con 53% (IC 95%; 47.0-59.8), el promedio de edad fue de 62.12

años (IC 95%; 61.08-63.16) y la media de glucosa fue de 167.25 mg/dL (IC 95%; 160.10-174.40). El Cuadro 1 muestra el resto de las características sociodemográficas y de salud.

El tiempo de evolución de la diabetes mellitus 2 de los pacientes en estadio 5 fue de 21.25 años (IC 95%; 18.65-23.76) y en los pacientes en estadio 1 fue de 10.02 años (IC 95%; 9.14-10.89). En el Cuadro 2 se muestra el resto del tiempo de evolución de la diabetes mellitus 2 por estadio de enfermedad renal crónica.

La depuración promedio de creatinina en el estadio 2 fue de 75.10 mL/min (IC 95%; 72.84-77.35) y en el estadio 5 de 10.33 mL/min (IC 95%; 9.26-11.41). El resto de promedios de depuración de creatinina de enfermedad renal crónica por estadio se muestra en el Cuadro 3.

El 13% (IC 95%; 8.5-16.9) de la población estaba en estadio 4 y un porcentaje muy parecido (12%)

Cuadro 1. Características sociodemográficas y de salud

Característica	Porcentaje	Intervalo de confianza 95%	
		Inferior	Superior
Sociodemográficas			
Sexo			
Masculino	47	40.2	53.0
Femenino	53	47.0	59.8
Escolaridad			
Analfabeta	9	5.3	12.5
Primaria	56	49.6	62.2
Secundaria	21	16.0	26.4
Bachillerato	9	5.3	12.5
Licenciatura	5	2.3	7.9
Característica	Promedios	Intervalo de confianza 95%	
		Inferior	Superior
Características de salud			
Edad (años)	62.12	61.08	63.16
Evolución de la hipertensión (años)	6.28	5.56	7.00
IMC (kg/m ²)	27.95	27.35	28.47
Glucosa (mg/dL)	167.25	160.10	174.40

Cuadro 2. Tiempo promedio de evolución de la diabetes mellitus tipo 2 por estadio en pacientes con enfermedad renal crónica

Estadio	Tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2 (años)		
	Promedio	Intervalo de confianza 95%	
		Inferior	Superior
Estadio 1	10.02	9.14	10.89
Estadio 2	12.29	10.84	13.75
Estadio 3	14.85	13.22	16.49
Estadio 4	16.57	14.73	18.41
Estadio 5	21.21	18.65	23.76

Cuadro 3. Depuración de creatinina por estadio en pacientes con enfermedad renal crónica

Estadio	Depuración de creatinina (mL x minuto)		
	Promedio	Intervalo de confianza 95%	
		Inferior	Superior
Estadio 1	106.92	102.69	111.15
Estadio 2	75.10	72.84	77.35
Estadio 3	47.47	45.86	50.08
Estadio 4	26.86	25.64	28.09
Estadio 5	10.33	9.26	11.41

en el estadio 5 (IC 95%; 8.1-16.5). El resto de los porcentajes de enfermedad renal crónica por estadio se muestra en el Cuadro 4.

El tiempo de evolución del estadio 1 al estadio 5 fue de 11.19 años y del estadio 3 al 4, de 1.71 años. En el Cuadro 5 se muestra el tiempo de evolución en años de un estadio a otro.

DISCUSIÓN

La enfermedad renal crónica es un problema de salud pública que repercute en los sistemas de salud de todo el mundo. En la actualidad su estudio se ha enfocado preferentemente a la población sometida a tratamiento con diálisis en sus diferentes modalidades que se ubica en el estadio 5; no obstante, es necesario el abordaje integral de la enfermedad renal crónica en todos sus estadios para disponer de información



Cuadro 4. Porcentaje de población por estadio en pacientes con enfermedad renal crónica

Estadio	Porcentaje	Población por estadio	
		Intervalo de confianza 95%	
		Inferior	Superior
Estadio 1	26	20.2	31.4
Estadio 2	23	17.9	28.7
Estadio 3	26	20.2	31.4
Estadio 4	13	8.5	16.9
Estadio 5	12	8.1	16.5

Cuadro 5. Tiempo de evolución en años de un estadio a otro en pacientes con enfermedad renal crónica

Estadios	Tiempo promedio de evolución (años)
De estadio 1 a estadio 2	2.27
De estadio 2 a estadio 3	2.56
De estadio 3 a estadio 4	1.71
De estadio 4 a estadio 5	4.65
De estadio 1 a estadio 3	4.83
De estadio 1 a estadio 5	11.19
De estadio 2 a estadio 4	4.27
De estadio 2 a estadio 5	8.92
De estadio 3 a estadio 5	6.36

acerca del padecimiento; de ahí la importancia de este estudio, en el que se analiza el tiempo de evolución de la diabetes y población por estadio de la enfermedad renal crónica.

Haber utilizado para el diagnóstico del estadio de la enfermedad renal crónica la ecuación de Cockcroft-Gault es un acierto del trabajo porque éste es un índice aceptado en la práctica clínica para evaluar la función renal. En este mismo sentido, se expresa la técnica muestral y el marco muestral usado, en este caso al evitar el sesgo de selección.

Contrario a lo reportado en la bibliografía, en este estudio predominó el género femenino, lo que puede explicarse por el comportamiento de la población diabética usuaria de los servicios de salud caracterizada por el predominio de las

mujeres. No obstante, la edad fue similar a lo referido en otros estudios.¹⁵

Se ha descrito el descontrol metabólico del paciente diabético como factor de riesgo de enfermedad renal crónica y su progresión; por ello, cuando se identifican las cifras de glucosa sanguínea en la población estudiada se tornan preocupantes los resultados por dos razones: por el propio descontrol bioquímico que augura un mal pronóstico y por tratarse de una población de pacientes diabéticos que están en vigilancia permanente en un sistema de salud que se supone asigna recursos económicos para alcanzar éxitos clínicos.

Es preocupante el tiempo de evolución de la diabetes encontrado en los pacientes con enfermedad renal crónica; los resultados reportan que el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la diabetes hasta el estadio 5 es de 21 años que, comparados con los 25 años que refiere la historia natural de la enfermedad, evidencia una diferencia de tiempo no despreciable. Esto se puede interpretar en varios sentidos: ausencia de un diagnóstico temprano de la diabetes mellitus o de la enfermedad renal crónica, así como el cuestionamiento al manejo integral de la población, lo que se acentúa por tratarse de una población cautiva de los servicios de salud que está en vigilancia constante.

La depuración de creatinina reportada en el límite inferior de los estadios 4 y 5 denota la importancia de utilizar la fórmula propuesta para establecer el diagnóstico de enfermedad renal crónica en la visita de control efectuada por el paciente con el médico tratante y otorgar el tratamiento y seguimiento adecuados.^{2,3}

El porcentaje de población en los estadios 1, 2 y 3 coincide con lo publicado; sin embargo, las cifras difieren cuando se aborda el estadio 5; esto puede sugerir que una mayor cantidad de pacientes en

estadio 4 está pasando al estadio 5. La implicación de este tránsito acelerado reside en el tratamiento sustitutivo renal y se manifiesta en dos sentidos: hacia el propio paciente, que ve afectada la calidad de vida, y en el sistema de salud, que debe asignar una mayor cantidad de recursos para la atención. Este panorama pone de manifiesto la necesidad de realizar acciones clínicas más enérgicas de control que permitan retrasar la aparición del daño renal.

La historia natural de la enfermedad identifica cinco años como tiempo de evolución para pasar de un estadio a otro; sin embargo, en este estudio, con excepción del tránsito del estadio 4 al 5, en el resto de los estadios la cantidad se reduce a dos años; escenario preocupante porque necesariamente se reduce el tiempo para alcanzar el estadio 5 con todas las implicaciones que lo acompañan. De acuerdo con estos resultados, pasar del estadio 1 al 5 requiere 11 años, cantidad muy por debajo de los 25 años reportados en la bibliografía. Nuevamente este panorama refuerza la necesidad de realizar acciones de detección y tratamiento oportunos en cada uno de los estadios e incluso antes de ellos con la finalidad de retrasar el daño renal, disminuir la morbilidad y mortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes diabéticos.

CONCLUSIÓN

El panorama del paciente diabético con enfermedad renal crónica no es muy halagador, se distingue por tiempos de evolución cortos entre los estadios y porcentaje de población alto en estadios 4 y 5.

REFERENCIAS

1. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, et al. Enfermedad renal crónica como problema global en salud pública: Abordajes e iniciativas propuesta de la Kidney Disease Improving Global Outcomes. Conferencia KDIGO Kidney Int 2007;3:232-245.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39:S1-S266.
3. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2006;47:S1-S145.
4. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de práctica clínica. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica temprana. Secretaría de Salud. 2009:7-15. [acceso 21 de enero 2013] Disponible en: <http://www.cenecet.salud.gob.mx/interior/gpc.html>
5. Díaz J, Ochoa A, Ortega D, Fariñas J. Determinación de la incidencia de insuficiencia renal crónica en pacientes diabéticos e hipertensos. Revista de Endocrinología y Nutrición 2006;17:19-28.
6. Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A. Documento de consenso: recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular y Sociedad Española de Nefrología. Nefrología 2006;6:658-665.
7. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, et al. A new equation to estimate GFR from serum creatinine: Improved accuracy and updated estimates of prevalence of chronic kidney disease in the United States. Renal Week American Society Nephrology 2008;2:48-58.
8. Levey A, Eckardt K, Tsukamoto Y, Levin A, et al. Definición y clasificación de la enfermedad renal crónica: Propuesta de KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). Kidney Int 2005;1:135-146.
9. Mezzano S, Aros C. Enfermedad renal crónica: clasificación, mecanismos de progresión y estrategias de renoprotección. Rev Med Chile 2007;133:338-348.
10. Serna L, Pineda N, García A, Aguirre M, et al. Nefropatía diabética. Medicina UPB 2009;28:42-53.
11. González C, González M, Rivera D, Stern M. Complicaciones microvasculares en la diabetes mellitus tipo 2. Revista de Endocrinología y Nutrición 2004;12:S31-S44.
12. American Diabetes Association. Standard medical care in diabetes. Diabetes Care 2012;34:11-47.
13. Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, González E, Álvarez F. Documento de consenso sobre la enfermedad renal crónica. Sociedad Española de Nefrología. Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. Nefrología 2008;3:273-282.
14. Martínez A, Górriz J, Alcázar R, Orte L. Estrategias en salud renal: un proyecto de la Sociedad Española de Nefrología. Nefrología 2009;29:185-192.
15. Cusumano A. Enfermedad renal crónica: necesidad de implementar programas para su detección precoz y prevención de su progresión. Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión 2007;5:139-146.



Cambios metabólicos ocasionados por las combinaciones de losartán con hidroclorotiazida o con amlodipino en pacientes hipertensos

Montserrat Berenice Durán-Salgado
Ana Karen Garro-Almendaro
Alberto Francisco Rubio-Guerra

Hospital General de Ticomán, Servicios de Salud del Gobierno del Distrito Federal. Mexican Group for Basic and Clinical Research in Internal Medicine.

RESUMEN

Antecedentes: la hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2 suelen coexistir en los pacientes. Los fármacos antihipertensivos modifican esa tendencia, aunque hay pocos estudios que evalúen el efecto de sus combinaciones en tal situación.

Objetivo: evaluar el efecto de dos combinaciones de losartán, con amlodipino o hidroclorotiazida, en la glucemia y el perfil de lípidos de pacientes hipertensos.

Material y método: estudio transversal y comparativo efectuado en el Hospital General de Ticomán, en la Ciudad de México, en pacientes con hipertensión arterial descontrolada. Los pacientes se asignaron, aleatoriamente, a dos grupos: el A recibió losartán-amlodipino (100 y 5 mg) y el B losartán-hidroclorotiazida (100 y 12.5 mg) cada 24 horas durante tres meses. A todos los pacientes se les determinaron las concentraciones de glucosa y el perfil de lípidos antes y después del tratamiento. El método estadístico usado fue ANOVA.

Resultados: se estudiaron 60 pacientes divididos en dos grupos de 30. En ambos grupos se logró una reducción significativa de la presión arterial, sin diferencias entre ellos (losartán-amlodipino 155-94 a 123-79, losartán-hidroclorotiazida 157-92 a 124-78 mmHg, $p > 0.05$). El grupo losartán-amlodipino demostró una reducción significativa de la glucemia, mientras que en el grupo losartán-hidroclorotiazida se incrementó (losartán-amlodipino 116 a 87 mg/dL, losartán-hidroclorotiazida 120 a 126 mg/dL, $p = 0.002$), en tres sujetos se cruzó el criterio diagnóstico 126 mg/dL. Los triglicéridos tuvieron una reducción significativa en el grupo losartán-amlodipino y se incrementaron en el grupo losartán-hidroclorotiazida (203 a 174 mg/dL vs 208 a 210 mg/dL, $p = 0.02$). No se encontraron diferencias en las variaciones de otros lípidos.

Conclusiones: ambas combinaciones logran reducciones similares de las cifras de presión arterial. La combinación losartán-amlodipino mostró efectos favorables que disminuyen el riesgo metabólico de los pacientes hipertensos.

Palabras clave: hipertensión arterial, losartán, amlodipino, hidroclorotiazida, tratamiento combinado, hiperglucemia.

Recibido: 9 de mayo 2015

Aceptado: 30 de junio 2015

Correspondencia: Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra.
Plan de San Luis s/n esquina Bandera
7330 México, DF
clinhta@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Durán-Salgado MB, Garro-Almendaro AK, Rubio-Guerra AF. Cambios metabólicos ocasionados por las combinaciones de losartán con hidroclorotiazida o con amlodipino en pacientes hipertensos. Med Int Mex 2015;31:395-401.

Metabolic changes due to combinations of losartan with hydrochlorothiazide or with amlodipine in hypertensive patients

ABSTRACT

Background: Hypertension and diabetes usually cluster in the same patient, antihypertensive agents modify that association. However, there are few studies about their combinations.

Objective: To evaluate the effect of two combinations of losartan, with amlodipine or with hydrochlorothiazide, on glycemic and lipid values, in hypertensive subjects.

Methods: A cross-sectional and comparative study done with hypertensive patients, who were randomized in 2 groups; group LA received losartan/amlodipine (100/5 mg) once a day, whereas LH group received losartan hydrochlorothiazide (100/12.5 mg) once a day, for 3 months. In all of them fasting serum glucose, and a lipid profile were performed at the beginning and end of the study, statistical analysis was performed with ANOVA.

Results: All patients experienced a significant reduction of blood pressure to same extent (LA 155/94 to 123/79, LH 157/92 to 124/78 mmHg, $p>0.05$). In the LA group, serum glucose levels shown a significantly reduction, whereas in the LH group those values shown an increase, (LA 116 to 87 mg/dL, LH 120 to 126 mg/dL, $p=0.002$), in 3 patients those values went over the diagnostic figure of 125 mg/dL. Triglyceride levels decreased in the LA group, and rose in the LH patients, (203 to 174 mg/dL vs 208 to 210 mg/dL, $p=0.02$). We did not find significant changes in other lipoproteins.

Conclusions: Both combinations decrease blood pressure values to same extent, however, LA combination shown favorable effects that reduce the metabolic risk in hypertensive patients.

Key words: hypertension, losartan, amlodipine, hydrochlorothiazide, combination therapy, hyperglycemia.

ANTECEDENTES

La hipertensión arterial y las alteraciones en el metabolismo de la glucosa suelen coincidir en el mismo paciente. En México, la hipertensión arterial es dos veces más frecuente en los enfermos con diabetes tipo 2 que en la

población general; esta asociación incrementa de manera importante el riesgo de padecer complicaciones cardiovasculares, enfermedad vascular cerebral y daño renal. La frecuencia de esta combinación de padecimientos puede ser, incluso, mayor de lo que se cree; nuestro grupo encontró glucemia de 2 horas aumentada



en pacientes hipertensos con concentraciones de glucosa en ayuno normales.¹

La relación entre hipertensión y trastornos en la tolerancia a la glucosa puede explicarse por varios mecanismos, como: resistencia a la insulina, activación del eje renina angiotensina,² y modificaciones en las concentraciones de distintas adipocitocinas, como reducción en los valores séricos de adiponectina y aumento en los de resistina, lo que favorece ambos padecimientos.³

Los distintos agentes antihipertensivos pueden favorecer o evitar la aparición de disglucemia en sujetos hipertensos. Así, los inhibidores del sistema renina angiotensina, por su acción en las vías de señalización de la insulina,² y en las concentraciones séricas de adipocitocinas,³ mejoran la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de los carbohidratos. El efecto adverso de los natriuréticos (clortalidona, indapamida y las tiazidas) es el incremento de las concentraciones de glucosa;⁴ aunque un estudio reciente mostró que las dosis bajas de natriuréticos no aumentan el riesgo de diabetes tipo 2 de nuevo inicio.⁵ Los antagonistas del calcio tienen un efecto neutro y los bloqueadores beta aumentan de manera importante el riesgo de aparición de diabetes tipo 2.⁶

Se dispone de poca información acerca de las combinaciones de antihipertensivos y su efecto en la glucemia de pacientes hipertensos. En el estudio *Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm* (ASCOT-BPLA), la combinación atenolol-bendroflumetiazida favoreció más casos de diabetes tipo 2 de nuevo inicio, que la combinación amlodipino-perindopril.⁷ En el *INternational VErampil SR/trandolapril Study* (INVEST) la combinación atenolol trandolapril provocó más casos de diabetes que la combinación trandolapril verapamil,⁸ aunque en

el INVEST la aparición de diabetes tipo 2 no era originalmente un objetivo del estudio. En ambos casos la combinación que favoreció la aparición de diabetes incluyó un bloqueador beta.

La combinación de un inhibidor del sistema renina angiotensina con un diurético o un calcioantagonista es eficaz y segura en el tratamiento del paciente hipertenso, y ambas están incluidas como asociaciones recomendadas en las diferentes guías de hipertensión.^{9,10}

El objetivo de este estudio es evaluar el efecto de dos combinaciones de losartán, con amlodipino o hidroclorotiazida, en la glucemia y el perfil de lípidos de pacientes hipertensos.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal y comparativo efectuado en el Hospital General de Ticomán, en la Ciudad de México, en pacientes con hipertensión arterial descontrolada: más de 140/90 mmHg a pesar de la monoterapia, o con cifras tensionales mayores de 160/100 mmHg sin tratamiento farmacológico. Los pacientes se asignaron al azar a dos grupos de 30 cada uno. El grupo losartán-amlodipino recibió la combinación a dosis fija de 100 y 5 mg y el grupo losartán-hidroclorotiazida recibió la combinación a dosis fija de 100 y 12.5 mg, en ambos casos una toma diaria durante tres meses.

En todos los pacientes se determinaron, antes y después del tratamiento, la glucemia (glucosa oxidasa), perfil de lípidos con colesterol (CHODPAP) y triglicéridos (triglicérido-PAP). La cuantificación de LDL se realizó mediante el método de Friedewald en quienes tuvieron valores de triglicéridos inferiores a 400 mg/dL, o superiores que se determinaron directamente. Todas las muestras se tomaron por punción venosa después de un ayuno de 12 horas.

Se excluyeron los pacientes con alguno de los siguientes diagnósticos: insuficiencia cardiaca, evidencia de valvulopatía, insuficiencia hepática (aminotransferasas séricas aumentadas a más del doble de su límite superior normal) o renal (creatinina mayor de 2.5 mg/dL), diabetes mellitus tipo 2 descontrolada (glucemia mayor de 250 mg/dL). Antecedentes de abuso de alcohol o drogas psicotrópicas, de síndrome coronario agudo o enfermedad cerebral vascular en los últimos seis meses. También se excluyeron pacientes con tratamiento previo con bloqueadores beta.

El estudio fue aprobado por el comité de bioética e investigación del Hospital General de Ticomán SS DF. Se realizó de acuerdo con la declaración de Helsinki.

Los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de ser incluidos.

El método estadísticos aplicado fue el análisis de varianza (ANOVA) y los datos se presentan como media ± desviación estándar, se consideró significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Las características basales de los pacientes se muestran en el Cuadro 1. En ambos grupos se

logró una reducción significativa de la presión arterial, sin diferencias entre ellos (losartán-amlodipino: 155 ± 13 - 94 ± 9 a 123 ± 13 - 79 ± 8 , losartán-hidroclorotiazida de 157 ± 15 - 92 ± 10 a 124 ± 15 - 78 ± 11 mmHg, $p > 0.05$).

El grupo losartán-amlodipino tuvo una reducción significativa de la glucemia, mientras que el de losartán-hidroclorotiazida ésta se incrementó (losartán-amlodipino 116 ± 14 a 87 ± 13 mg/dL; losartán-hidroclorotiazida 120 ± 16 a 126 ± 15 mg/dL, $p = 0.002$), en tres sujetos en el grupo losartán-hidroclorotiazida el cambio en la glucemia cruzó el criterio diagnóstico de diabetes tipo 2 de 126 mg/dL. (Figura 1)

Los triglicéridos tuvieron una reducción significativa en el grupo losartán-amlodipino, mientras que se incrementaron en el grupo losartán-hidroclorotiazida (203 ± 12.8 a 174 ± 17 mg/dL vs 208 ± 12.2 a 210 ± 11 mg/dL, $p = 0.02$). (Figura 2) No encontramos diferencia en las variaciones de las lipoproteínas de baja densidad (losartán-amlodipino 108.5 ± 16 a 105 ± 14 , losartán-hidroclorotiazida 107 ± 19 a 104 ± 13 mg/dL, $p > 0.05$), ni en las de alta densidad (losartán-amlodipino 46 ± 9 a 43 ± 10 , losartán-hidroclorotiazida 45 ± 14 a 39 ± 13 mg/dL, $p > 0.05$). Los pacientes no reportaron efectos secundarios.

Cuadro 1. Características basales de los pacientes

	Losartán-amlodipino	Losartán-hidroclorotiazida	p
Edad (años)	53.5±10	52.7±9	Ns
Sexo (M/F)	14/16	12/18	Ns
Glucemia (mg/dL)	116±5.6	120±6.8	Ns (p=0.16)
Presión arterial (mmHg)	155±13/94±9	157±15/92±10	Ns
LDL (mg/dL)	108.5±16	107 ±19	Ns
Triglicéridos (mg/dL)	203±12.8	208±12.2	Ns
Índice de masa corporal	32.4±5	32.1±5	Ns
Coexistencia de diabetes tipo 2 (núm.)	8	7	Ns
Pacientes con falla a monoterapia	4	4	Ns

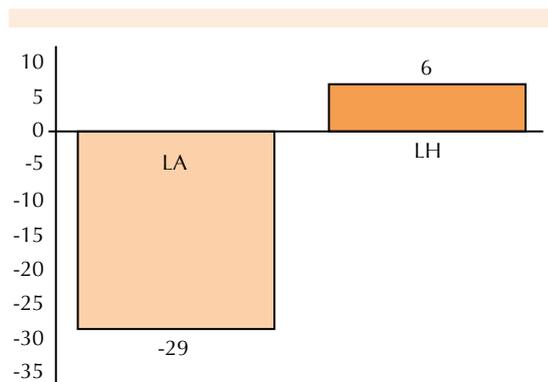


Figura 1. Cambios en la glucemia. Cada barra representa el cambio medio en la glucemia al comparar con los valores previos al tratamiento. LA: losartán-amlodipino; LH: losartán-hidroclorotiazida.

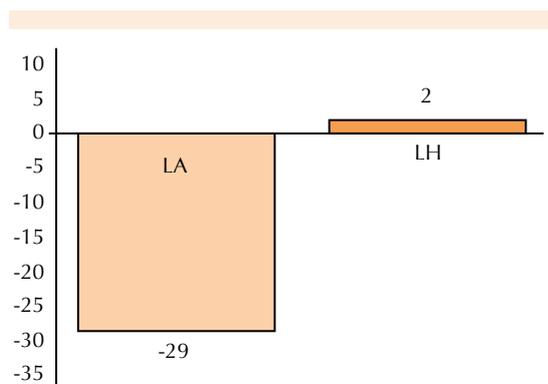


Figura 2. Cambios en las concentraciones de triglicéridos. Cada barra representa el cambio medio en los triglicéridos al comparar con el estado previo al tratamiento. LA: losartán-amlodipino; LH: losartán-hidroclorotiazida.

DISCUSIÓN

De acuerdo con las guías actuales,^{9,10} cuando el paciente no logra el control de sus cifras de presión arterial con monoterapia, se hace necesario incrementar la dosis de la monoterapia (lo que aumenta el riesgo de efectos secundarios) o, bien, recurrir a combinaciones de medica-

mentos para lograr la meta requerida con un mínimo de efectos secundarios.¹¹ Asimismo, se recomiendan las combinaciones de agentes antihipertensivos desde un inicio en pacientes con cifras de presión sistólica 20 mmHg por arriba de la meta, o presión diastólica superior a la meta de 10 mmHg.^{9,10,11} Por estas razones, en los pacientes incluidos en este estudio se hizo necesario recurrir a combinaciones de antihipertensivos

Nosotros encontramos que ambas combinaciones lograron reducciones similares de las cifras de presión arterial, sin diferencia significativa entre ellas, con igual eficacia y seguridad en el tratamiento de la hipertensión arterial descontrolada.

En la evaluación de los efectos metabólicos de ambos tratamientos, la combinación losartán-amlodipinologró mayores reducciones en la glucemia y los triglicéridos que la combinación losartán-hidroclorotiazida, así como mayor reducción de la creatinina sérica.

En el *Study of Trandolapril-Verapamil SR And Insulin Resistance (STAR)*, la combinación trandolapril con verapamil fue más eficaz que la combinación losartán hidroclorotiazida para evitar la progresión a diabetes tipo 2 en pacientes hipertensos con glucosa alterada de ayuno,¹² con un efecto benéfico de la combinación inhibidores del sistema renina angiotensina con un calcioantagonista *versus* la combinación con diurético en el metabolismo de los carbohidratos, como en nuestro estudio.

Las razones por las que la combinación de un inhibidor del sistema renina angiotensina con un calcioantagonista es más eficaz que la combinación con una tiazida para mejorar el metabolismo de los carbohidratos son varias. Se ha propuesto que el efecto diabetogénico de la tiazida persiste a pesar de agregar un inhibi-

dor del sistema renina angiotensina.¹² Además, nuestro grupo encontró que la combinación de trandolapril con verapamil es más eficaz que la monoterapia para aumentar las concentraciones de adiponectina,¹³ y reducir los de resistina.¹⁴

En el estudio *OLmesartan/Amlodipine vs olmesartan/hydrochlorothiazide in metabolic Syndrome* (OLAS) también, como nuestro estudio, encontraron que las combinaciones de olmesartán con amlodipino o hidroclorotiazida producen el mismo nivel de descenso de la presión arterial.¹⁵ En forma interesante, en el OLAS la combinación con el calcioantagonista incrementó las concentraciones de adiponectina, pero la combinación con hidroclorotiazida no la modificó; asimismo, la combinación con el calcioantagonista disminuyó el índice de resistencia a la insulina, mientras que la combinación con la tiazida no lo modificó. A diferencia de nuestro estudio, y a pesar de que en el OLAS la evolución hacia casos nuevos de diabetes tipo 2 fue menor con la combinación con amlodipino, la glucemia de ayuno y los triglicéridos no mostraron diferencias significativas entre los tratamientos.

No tenemos explicación de por qué la combinación losartán-amlodipino modificó las concentraciones de triglicéridos, pero no las de lipoproteínas de alta y baja densidad, lo que requiere investigarse en otro estudio.

Las Guías Europeas de Hipertensión recomiendan que en pacientes hipertensos con riesgo aumentado de diabetes se inicie el tratamiento con un inhibidor del sistema renina angiotensina y, en caso de requerirse otro fármaco, se prefiera un antagonista del calcio,¹⁰ nuestros resultados añaden información que soporta esta recomendación.

CONCLUSIÓN

Aunque ambos tratamientos antihipertensivos son igualmente eficaces para reducir las cifras de

presión arterial, la combinación de losartán con el calcioantagonista resultó en acciones metabólicas favorables que reducen el riesgo metabólico de los pacientes hipertensos, y ofrecen nefroprotección y explican, al menos en parte, las ventajas reportadas de las combinaciones de inhibidores del eje renina angiotensina con calcioantagonistas, sobre las combinaciones con hidroclorotiazida.

REFERENCIAS

1. Rubio-Guerra AF, Rodríguez-López L, Lozano-Nuevo JJ, Vargas-Ayala G y col. Prevalencia de tolerancia a la glucosa anormal en pacientes hipertensos. *Rev Med IMSS* 2014;52:404-407.
2. Rubio-Guerra AF, Durán-Salgado MB. Insulina, sistema renina-angiotensina-aldosterona y disfunción endotelial. *Rev Med IMSS* 2011;49:581-584.
3. Rubio-Guerra AF, Cabrera-Miranda JL, Vargas-Robles H, Maceda-Serrano A, et al. Correlation between Levels of Circulating Adipokines and Adiponectin/Resistin Index with Carotid Intima-Media Thickness in Hypertensive Type 2 Diabetic Patients. *Cardiology* 2013;125:150-153.
4. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: a review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014;19:5-13.
5. Ueda S, Morimoto T, Ando S, Takishita S, et al. A randomized controlled trial for the evaluation of risk for type 2 diabetes in hypertensive patients receiving thiazide diuretics: Diuretics In the Management of Essential hypertension (DIME) study. *BMJ Open* 2014;4:e004576. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004576.
6. Rizos CV, Elisaf MS. Antihypertensive drugs and glucose metabolism. *World J Cardiol* 2014;6:517-530.
7. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366: 895-906.
8. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al, for the INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-2816.
9. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-520.
10. Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension; Task Force for



- the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* 2013;22:193-278.
11. Rubio-Guerra AF, Castro-Serna D, Elizalde-Barrera CI, Ramos-Brizuela LM. Current concepts in combination therapy for the treatment of hypertension: combined calcium channel blockers and RAAS inhibitors. *Integr Blood Press Cont* 2009;2:55-62.
 12. Bakris GL, Molitch M, Hewkin A et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006;29:2592-2597.
 13. Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Vargas-Ayala G, Rodríguez-Lopez L, et al. Impact of trandolapril therapy and its combination with a calcium channel blocker on plasma adiponectin levels in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2011;5:193-197.
 14. Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Lozano-Nuevo JJ, Elizalde-Barrera CI, et al. Beneficial effect of combination therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor plus verapamil on circulating resistin levels in hypertensive patients with type-2 diabetes. *Exp & Clin Cardiol* 2012;17:202-204.
 15. Martínez-Martin FJ, Rodríguez-Rosas H, Peiro-Martínez I, Soriano-Perera P, et al. Olmesartan/amlodipine vs olmesartan/hydrochlorothiazide in hypertensive patients with metabolic syndrome: the OLAS study. *J Hum Hypertens* 2011;25:346-353.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto

RESUMEN

La linfadenitis necrotizante histiocítica o enfermedad de Kikuchi (Kikuchi-Fujimoto) es una enfermedad poco frecuente, de causa desconocida y de alivio espontáneo, cuyas principales características son linfadenitis dolorosa localizada (casi siempre cervical), fiebre y síntomas inespecíficos, por lo que puede confundirse fácilmente con otros padecimientos, retrasando el diagnóstico de enfermedades malignas y conducir a tratamientos inadecuados, por lo que consideramos de gran importancia para el médico internista y de cualquier especialidad el conocimiento de la enfermedad, su diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: linfadenitis necrotizante histiocítica, linfadenitis benigna, Kikuchi-Fujimoto, enfermedad de Kikuchi.

Diego Sarre-Álvarez¹
María Julia Garza-Zúñiga²
Federico Rodríguez-Weber³
Enrique Díaz-Greene⁴

¹ Residente de tercer año de Medicina Interna.

² Residente de segundo año de Medicina Interna.

³ Jefe de Enseñanza y profesor adjunto de Medicina Interna.

⁴ Profesor titular de Medicina Interna.
Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.
Hospital Ángeles Pedregal, México, DF.

Kikuchi-Fujimoto disease

ABSTRACT

Histiocytic necrotizing lymphadenitis or Kikuchi disease (Kikuchi-Fujimoto) is a rare self-limited of unknown etiology disease, the main features are localized painful lymphadenitis (usually cervical), fever and nonspecific symptoms, so may be confused easily with other diseases, delaying the diagnosis of malignant diseases and lead to inappropriate treatments, thus, we consider of great importance to the internist and any specialty physician, to know the disease, as well as its diagnosis and treatment.

Key words: histiocytic necrotizing lymphadenitis, benign lymphadenitis, Kikuchi-Fujimoto, Kikuchi disease.

Recibido: 3 de noviembre 2014

Aceptado: 14 de abril 2015

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

Este artículo debe citarse como
Sarre-Álvarez D, Garza-Zúñiga MJ, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto.
Med Int Méx 2015;31:402-413.



Historia

Esta entidad la describió por primera vez en Japón Masahiro Kikuchi, médico con estudios en Medicina Interna, quien dedicó gran parte de su vida a la histopatología, patología y hematología con interés especial en el linfoma y los ganglios linfáticos.¹⁻³

Kikuchi describió una afección en adultos jóvenes, poco frecuente con adenopatías cervicales de características específicas que publicó con el título “Linfadenitis focal que muestra proliferación de histiocitos y células reticulares asociada con desechos nucleares”, que apareció en el Acta Haematologica de Japón en 1972.⁴

El mismo año, Fujimoto describió de manera independiente la linfadenitis cervical necrotizante subaguda⁵ y posteriormente diferentes autores reportaron alrededor de 150 casos de lesiones similares descritas como linfadenitis necrotizante histiocítica (Shimamine y su grupo, 1974), linfadenitis necrotizante (Wakasa y colaboradores, 1975), linfadenitis fagocítica necrotizante (Kikuchi y Uryu, 1977) e hiperplasia pseudolinfomatosa en ganglios linfáticos (Michael, 1977); la lesión descrita podría ser parte de una nueva entidad de causa indeterminada, debido a sus características clínicas y patológicas semejantes, descrita por el mismo Dr. Kikuchi en 1977 y publicada en el artículo titulado “Linfadenitis necrotizante: Posible infección aguda por toxoplasma”⁶ como una linfadenopatía que afecta principalmente a adultos jóvenes, con mayor frecuencia en mujeres y que por lo común afecta el cuello, con menor frecuencia las axilas y rara vez de manera generalizada, con diámetro de 1 a 1.5 cm, poco visible, que no fistuliza y con regresión a su tamaño normal que dura dos a tres meses, acompañada algunas veces de fiebre y una cifra de leucocitos normal o disminuida; además de linfocitos atípicos con histología que muestran a nivel cortical o subcortical una

proliferación histiocítica de células reticulares o linfocitos alterados, asociado con múltiples fagocitos que contienen detritos nucleares y áreas necróticas de diferente tamaño, sin encontrar senos histiocíticos, folículos linfoides alargados ni infiltrados neutrófilos, con características de reactividad, lo que sugiere como causa probable toxinas, virus o bacterias. En 1982 se reportaron los primeros casos de enfermedad en América y Europa.⁷

Causas y fisiopatología

Desde su primera descripción en 1972 hasta la fecha se ha tratado de explicar la causa y fisiopatología de la enfermedad, que se ha relacionado principalmente con agentes infecciosos y procesos autoinmunitarios. Su principal asociación con agentes infecciosos es por virus, debido a su similitud con una infección subaguda, manifestaciones con pródromos respiratorios, linfocitosis atípica, histología con una fase inicial linfoproliferativa, progresión a una fase necrotizante y una fase de alivio; además de la falta de respuesta a antibióticos.

Entre los virus que se han relacionado con la enfermedad están el virus de Epstein-Barr, parvovirus, herpes virus 6 y 8 para los que se han realizado estudios con PCR y detección de anticuerpos sin obtener resultados concluyentes,⁸⁻¹⁰ con reporte de casos aislados. Con respecto a otros agentes infecciosos, se ha descrito la posible asociación con toxoplasma, *Yersinia enterocolitica*, *Pasteurella multocida*; sin embargo, sólo se han reportado casos aislados y no se han demostrado como desencadenantes de la enfermedad.¹¹

En muchos de los casos reportados se utilizaron las pruebas serológicas como diagnóstico de infecciones, pero estas pruebas pueden ser inespecíficas o mal interpretadas; por ejemplo, en el caso de infección por el virus de Epstein-Barr, en

la que los títulos de marcadores pueden permanecer elevados después de la fase de convalecencia, una elevación de IgG que se puede malinterpretar como enfermedad o elevaciones no significativas de IgM menores a cuatro veces su valor.⁹

Son varias las razones por las que se relaciona con enfermedades autoinmunitarias, por ejemplo, la mayor frecuencia en mujeres, la edad de aparición y la actividad aumentada de linfocitos T. La enfermedad que más se ha tratado de relacionar es el lupus eritematoso sistémico debido a hallazgos como estructuras tubuloreticulares en linfocitos,¹² la similitud de las lesiones cutáneas¹³ y la coexistencia de ambas enfermedades; existen reportes de pacientes con lupus antes, durante o después de la enfermedad de Kikuchi,^{14,15} situación que las ha relacionado como agentes causales la una de la otra, e incluso se hace mención de un síndrome de superposición u "overlap",¹⁶ en la bibliografía existen casos aislados en pacientes con otras enfermedades como granulomatosis con poliangeítis o enfermedad de Wegener.¹⁷

Se postula una respuesta autoinmunitaria no específica a agentes infecciosos, químicos, físicos y neoplásicos en donde uno o más estímulos (aún no identificados por completo) activan la respuesta inmunitaria y gran muerte celular mediada por apoptosis; sin embargo, hasta la fecha no se ha logrado una explicación clara y su verdadera causa se desconoce.

Epidemiología

Es una enfermedad catalogada como rara debido a su baja frecuencia, el mayor número de casos reportados se encuentra en el continente asiático, aunque se reportan casos en todo el mundo; se ha relacionado con HLA II DPA1*1 y DPB1*0202.¹⁸

Afecta a ambos géneros, aunque con mayor frecuencia a mujeres jóvenes; según diferentes

publicaciones, la edad en que se manifiesta con mayor frecuencia es entre 20, 35 y hasta 40 años, con reportes de algunos casos de hasta 63 años, con relación mujer:hombre de 4:1 a 6:1,¹⁸⁻²⁰ aunque las revisiones actuales mencionan que la diferencia disminuye a menor edad de inicio hasta llegar a ser incluso más frecuente en hombres, lo que puede sugerir que las hormonas femeninas se relacionan con la enfermedad, aunque se requieren más estudios al respecto.^{21,22}

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son variables, por lo general, tienen una evolución subaguda que va de una a dos semanas y van desde un cuadro típico, como se describió en 1972, con adenomegalia cervical unilateral y fiebre, cuadros que semejan enfermedades, como lupus¹⁴⁻¹⁶ o linfoma,²³ hasta manifestaciones atípicas, como meningitis aséptica,^{24,25} neuritis, uveítis y hepatitis.

La característica principal es la linfadenitis que se manifiesta clínicamente como una masa palpable sugerente de adenomegalia; aunque cuando los ganglios afectados se encuentran en lugares no palpables, como dentro de la caja torácica o abdominal, los datos clínicos son muy variables; por fortuna estos casos no son muy frecuentes.^{26,27}

Linfadenopatías

Las regiones ganglionares afectadas con más frecuencia son cervicales unilaterales en 50 a 98% de los casos, principalmente en el triángulo posterior y después en las axilas, pocas veces son generalizados, los ganglios van de 1 a 4 cm de diámetro, aunque pueden ser mayores, dolorosos, aunque algunas veces no producen dolor o sólo molestia al contacto, por lo que pasan inadvertidos por el paciente, de consistencia suave y móvil a la palpación.



Con poca frecuencia se manifiesta de manera generalizada o en otros lugares, como inguinales, axilares, epitrocleares o en menos de 8% de los casos son internos (mediastino, peritoneales, retroperitoneales). En niños puede ser más frecuente su manifestación bilateral y de consistencia más suave.^{21,22,28}

Síntomas generales

Después de la linfadenopatía, la fiebre es el síntoma más frecuente, se encuentra en 30 a 35% de los casos, y hasta en 82% de los casos en niños, es de bajo grado y con duración de una semana, es raro que se manifieste como fiebre de origen desconocido^{21,23,28} y la cefalea se manifiesta aproximadamente en 17% de los casos.²⁹ La hepatoesplenomegalia y artritis se manifiestan de manera infrecuente.²¹

Pueden existir síntomas acompañantes, como náusea, fatiga, mialgias, pérdida de peso, poliartralgia y epigastralgia, que no siempre se identifican o aparecen de manera fluctuante, por lo que su existencia es difícil de estimar.

Eritema

La piel es el órgano extralinfático que se afecta con más frecuencia, las manifestaciones cutáneas se observan en 10 a 40% de los casos,^{13,22,30} casi siempre acompañan a la fiebre, afectan la piel cabelluda, la cara, el tronco y las extremidades superiores, las lesiones son muy variadas e inespecíficas, pueden existir desde pápulas eritematosas, placas, lesiones induradas hasta úlceras.^{15,17}

Puede haber otras lesiones cutáneas, como vasculitis, eritema malar, úlceras orales, alopecia, fotosensibilidad, pústulas y pápulas o placas similares al lupus, por lo que se les denomina lesiones lipoides o lupus *like*.¹³

Estudios de laboratorio

Las alteraciones no muestran patrones específicos. Las hallazgos en orden de frecuencia de los estudios de laboratorio generales son: elevación de reactantes de fase aguda como VSG que se manifiesta entre 70 y 80% y de proteína C reactiva en 38 a 60%, concentraciones elevadas de DHL en 50 a 80%, leucopenia en 20 a 40% en adultos y aproximadamente la mitad de los pacientes en edad pediátrica, monocitosis en 26% y elevación de transaminasa en 25%; otros datos en los estudios de laboratorio son: linfocitosis, rara vez ocurre leucocitosis, trombocitopenia y linfocitos atípicos. En ocasiones se encuentran títulos elevados de autoanticuerpos antinucleares (ANA), entre 7 y 28%;¹³ según la bibliografía, puede existir elevación de anticuerpos antimitocondriales, factor reumatoide, anticuerpos tiroideos, aunque son menos frecuentes; en la edad pediátrica es raro encontrarlos.^{23,31}

Estudios de gabinete

No existen imágenes exclusivas de la enfermedad, ni los hallazgos descritos se observan en todos los casos, por lo que es fundamental la correlación clínica. El ultrasonido es de gran utilidad por su accesibilidad, fácil manejo, calidad de imagen, capacidad para evaluar vasculatura y, sobre todo, para la toma de biopsia guiada, su principal desventaja es que es dependiente del operador. Las hallazgos ultrasonográficos son una imagen hipoeoica redonda u ovalada con flujo hilar normal, pero sobre todo el aumento de la ecogenicidad perinodal, que se observa en 90% de la variedad necrotizante y 43% de la fase proliferativa; este último es el dato más importante que rara vez se observa en otras adenopatías (Figura 1).³¹

Tomografía

Es raro encontrar afección de un solo ganglio, lo más común es la afectación de 4 a 30 ganglios,

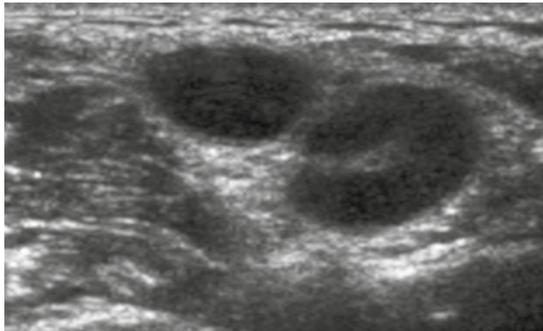


Figura 1. Ultrasonido en escala de grises en enfermedad de Kikuchi. Se observa una imagen ovalada hipoeoica, con hilio ecogénico y aumento de la ecogenicidad o reforzamiento perinodal. Tomada de la referencia 31.

que se observan como imágenes con un diámetro menor de 3.5 cm con densidad intermedia entre las estructuras vasculares y los músculos, que refuerzan con contraste de manera homogénea, por lo que puede simular linfoma.³² Debido a que la necrosis de los ganglios por lo general es microscópica, rara vez se puede observar en la tomografía; cuando sobreviene, se observan zonas con menor densidad en el interior del ganglio, si estas zonas menos densas son de gran tamaño pueden verse imágenes en anillo o “ring-shaped” que pueden confundirse con afección ganglionar por tuberculosis o metástasis ganglionar (Figura 2).³³

Son importantes las imágenes que sugieren infiltración perinodal, que ocurre en más de 80% de los casos; estas imágenes pueden ser desde obliteración de la grasa adyacente hasta un aumento difuso de la atenuación y sugieren la enfermedad.

Resonancia magnética

La resonancia magnética no es un estudio muy utilizado en esta enfermedad, se ha descrito para distinguir diferentes padecimientos cuando la to-

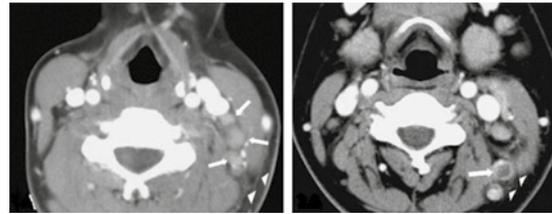


Figura 2. Imagen en anillo o “ring-shaped” en un ganglio a nivel IIB y V; muestra adenomegalia homogénea en nivel III, con obliteración de la grasa perinodal (flechas) y en el espacio superficial adyacente (puntas de flechas). Tomada de la referencia 33.

mografía no es clara. En T2 las zonas con necrosis se observan de menor intensidad con respecto al resto del ganglio, esta hipointensidad de la zona necrótica es diferente a la señal emitida por zonas necróticas de enfermedades como infiltración ganglionar por metástasis, abscesos, tuberculosis.

Se cree que esta hipointensidad de la zona necrótica se debe a protones inmóviles dentro del material fibrinoide o por gran actividad fagocítica de los histiocitos.³²

La Figura 3 muestra imágenes del mismo paciente, la tomografía (Figura 3A) muestra ganglios aumentados de volumen, con zonas hipodensas (señaladas por flechas) que pueden interpretarse como necrosis por tuberculosis o metástasis ganglionar; sin embargo, al realizar una resonancia magnética en secuencia T2 (Figura 3B), la zona necrótica emite una señal de menor intensidad con respecto a la zona no necrótica del ganglio.^{22,33}

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de la enfermedad se hace al encontrar los cambios histopatológicos en la biopsia de ganglio, muchas veces y debido a la falta de conocimiento de la enfermedad se encuentra al analizar biopsias con sospecha

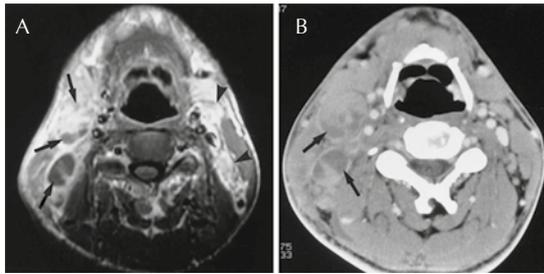


Figura 3. Resonancia magnética en secuencia T2 (imagen derecha), la zona necrótica emite una señal de menor intensidad con respecto a la zona no necrótica del ganglio. Tomada de la referencia 32.

diagnóstica de otras enfermedades. Aunque la sospecha de la enfermedad sea fuerte debido a antecedentes, datos clínicos y paraclínicos, estamos obligados a realizar biopsia.

Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF)

Se utiliza por su facilidad para realizarse de manera extrahospitalaria, se encuentran abundantes histiocitos crecénticos, monocitos, linfocitos plasmocitoides variables; células plasmáticas escasas, sin neutrófilos (Figura 4). En pacientes con datos clínicos típicos, el diagnóstico se confirma en 50% de los casos aproximadamente y, si se realiza un estudio inmunohistoquímico, puede aumentar a más de 80%, aunque para el diagnóstico final se requiere biopsia por escisión.^{34,35}

Biopsia por escisión

En 1995, Kuo publicó la revisión de 79 casos, enfocada al análisis histopatológico e inmunohistoquímico³⁶ en la que comparó y describió la histología de la enfermedad y por primera vez se clasificaron tres variantes o fases histológicas a la microscopia de luz.

Con poco aumento se observan zonas pálidas o eosinofílicas de necrosis, parcheadas, en región

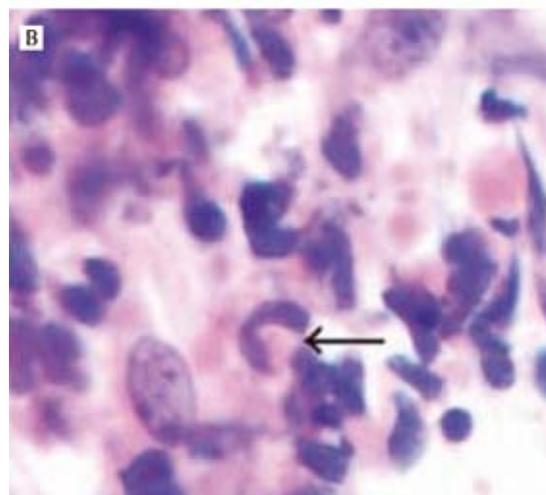
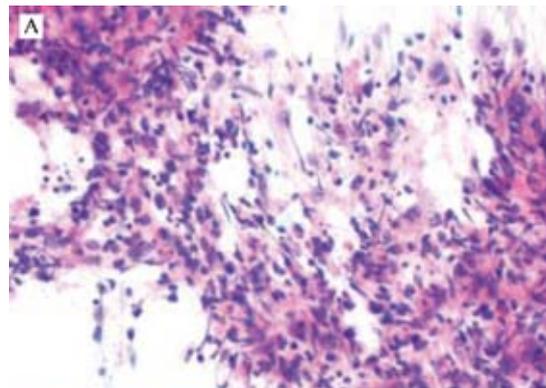


Figura 4. A. Frotis de tejido obtenido por aspiración con aguja fina en donde se observan histiocitos crecénticos, monocitos plasmocitoides y detritos celulares extracelulares (cariorexis). **B.** Misma técnica pero con mayor aumento; la flecha señala un histiocito crecéntico.

Tomada de la referencia 35.

cortical o paracortical, solitarias o múltiples, y a mayor aumento se observa que están formadas por un centro detritos celulares o "cariorexis", abundantes histiocitos incluyendo histiocitos crecénticos (con núcleo desplazado hacia un extremo) y alrededor del foco necrótico se observan algunas células dendríticas plasmocitoides, inmunoblastos y linfocitos alargados que son de predominio TCD8. Puede haber

vasos trombosados alrededor de la necrosis. El dato característico de la lesión es la ausencia de neutrófilos y una relativa escasez de células plasmáticas.¹⁷

De acuerdo con las características histológicas se distinguen tres fases: proliferativa, necrotizante y xantomatosa.

Proliferativa: se caracteriza por expansión de la paracorteza, abundantes histiocitos y células dendríticas plasmocitoides, con algunos linfocitos y detritos nucleares en cariorrexis. En esta fase no existe necrosis coagulativa. Representa aproximadamente 30% de los casos.

Necrotizante (clásica): con zonas de necrosis coagulativa; en algunas ocasiones existen zonas necróticas y proliferativas. Representa aproximadamente 50% de los casos.

Xantomatosa (resolución): existe predominio de histiocitos espumosos, independientemente de la presencia o ausencia de necrosis. Representa aproximadamente 20% de los casos (Figura 5).

Inmunohistoquímica

La histopatología se consideraba el estudio de elección para el diagnóstico; sin embargo, ésta no siempre es concluyente porque puede mostrar similitudes con otras enfermedades, lo que dificulta el diagnóstico diferencial.

En 1930 surgió una nueva herramienta basada en la combinación de la bioquímica, inmunología y anatomía para identificar los componentes de los tejidos por la interacción de antígenos diana con anticuerpos específicos marcados llamada inmunohistoquímica;³⁷ en 1942 fue el primer estudio realizado en el que se utilizaron anticuerpos marcados para identificar antígenos de neumococo en tejidos infectados.³⁸

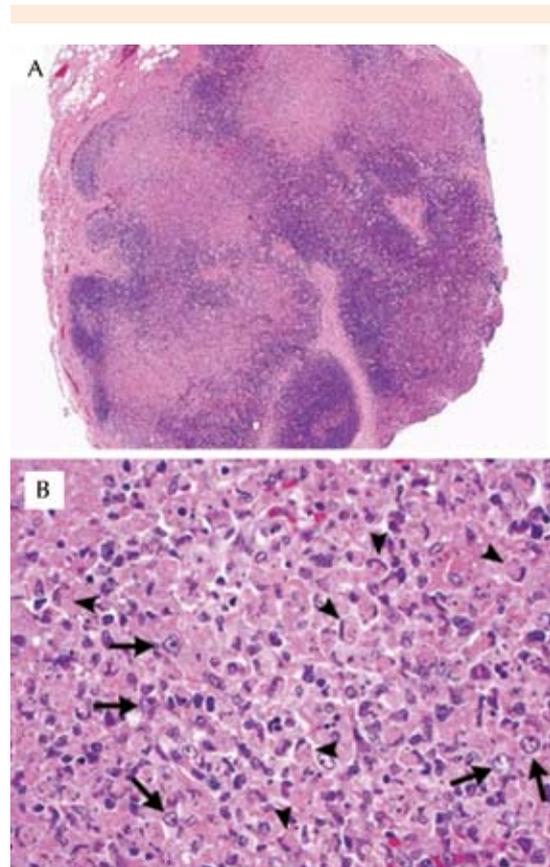


Figura 5. Corte con diferente aumento de un ganglio con enfermedad de Kikuchi-Fujimoto. Imagen de una biopsia de ganglio con enfermedad de Kikuchi en donde se observan lesiones en parche eosinófilicas y expansión de la paracorteza (A), al observar con mayor aumento (B) se observan linfocitos, inmunoblastos (flechas) e histiocitos crecénticos o en cariorrexis con núcleos fragmentados hacia la periferia de la célula en una fase preapoptósica (puntas de flecha). Tomada de la referencia 34.

Durante los últimos 20 años, la inmunohistoquímica se ha convertido en una parte integral de los procedimientos diagnósticos de rutina, sobre todo en los casos difíciles,³⁹ y es decisiva para el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Kikuchi.⁴⁰



Los hallazgos reportados en el estudio histopatológico de ganglios linfáticos afectados por la enfermedad son:

- Importante proliferación generalizada de histiocitos positivos para CD68 y mieloperoxidasa.
- Los dendritos plasmocitoides se observan positivos para CD123 (receptor de IL-3), agrupados alrededor de vénulas del endotelio alto y entre los histiocitos.
- Las células reticulares intersticiales en la región subcapsular y perinecrotica son positivas para citoqueratina y citoqueratina de amplio espectro.⁴¹
- Se observa en gran cantidad de linfocitos tipo T, CD3 positivos, incluidos inmunoblastos, a diferencia de la presencia de linfocitos B, CD20 que son prácticamente inexistentes en la zona de necrosis y se observan algunos en la paracorteza.³⁴
- En la enfermedad de Kikuchi se encuentran linfocitos T CD8 y CD4 positivos.
- Los linfocitos e histiocitos tienen una alta tasa de apoptosis.
- Hay pocas células B y *natural killers* (NK).
- Inmunohistoquímica positiva para anticuerpos monoclonales Ki-M1P en enfermedad de Kikuchi y no es linfoma.

Sin embargo, los numerosos monocitos atípicos y células T inmunoblásticas encontradas en la enfermedad de Kikuchi pueden llevar a un diagnóstico erróneo de linfoma, en especial linfoma no Hodgkin (Figura 6).^{34,42}

Diagnóstico diferencial

La adecuada historia clínica y exploración física son esenciales en el abordaje diagnóstico; sin embargo, no siempre son suficientes, por lo que nos debemos de apoyar en auxiliares de gabinete y laboratorio dirigidos a confirmar la sospecha

diagnóstica. Los avances en inmunología, histología y patología han permitido la identificación y clasificación antígeno-molecular de diferentes células a través de la inmunohistoquímica, técnica que hoy día es de gran utilidad y permite realizar el diagnóstico diferencial en la mayoría de los casos.

Se debe tomar en cuenta la edad porque personas de 40 años o más con linfadenopatía tienen 4% de riesgo de tener cáncer y de los menores de 40 años, sólo 0.4%.⁴³

Linfomas

Debido a su similitud clínica e histopatológica, pero sobre todo al pronóstico, el diagnóstico diferencial con linfoma mediante inmunohistoquímica debe realizarse en todo paciente, las consecuencias de un linfoma sin tratamiento pueden ser tan malas como el tratamiento con agentes quimioterápicos en un paciente con enfermedad no maligna.

En el linfoma se pueden ver zonas de necrosis con infiltrado de histiocitos, aunque éstos no son tan abundantes y no se muestran positivos para mieloperoxidasa y CD68 por inmunohistoquímica como los descritos en la necrosis de Kikuchi-Fujimoto, la existencia de linfocitos tipo B, CD20 positivos y de neutrófilos descarta la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto; asimismo, en el linfoma los linfocitos T que predominan son del tipo CD4, las células de Reed-Sternberg se encuentran en el linfoma de Hodgkin y estas últimas no se han descrito en la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto.¹⁷

En las siguientes imágenes se muestra cómo la histopatología puede ser muy similar; sin embargo, al momento de utilizar la inmunohistoquímica, la enfermedad de Kikuchi es positiva para CD68 debido a la existencia predominante de histiocitos y negativa a CD20 por la ausencia o mínima presencia de linfocitos B, que predo-

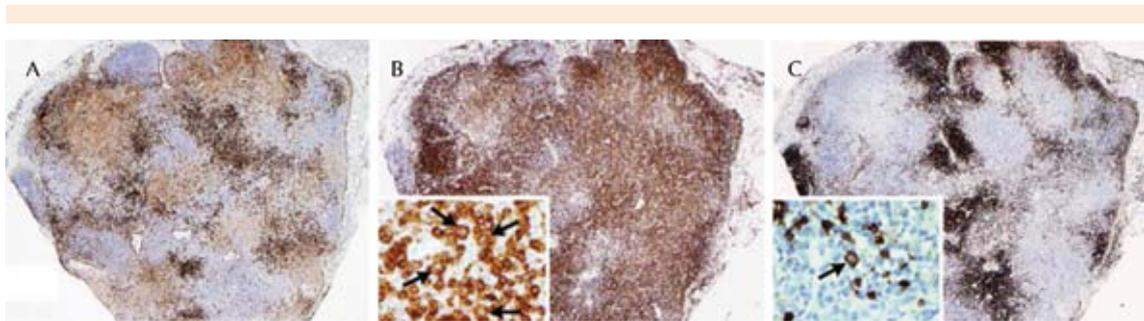


Figura 6. **A.** Se observan agregados de células dendríticas plasmocitoides CD123 positivas, que se encuentran bordeando la necrosis. **B.** Linfocitos CD3 positivos del tipo T (inmunoblastos) en la zona de necrosis y paracortical. **C.** Linfocitos B CD120 positivos, en área paracortical y ausentes en el área necrótica. Tomada de la referencia 34.

minan en el linfoma no Hodgkin y al compararlo con el linfoma de Hodgkin donde se observa positividad para CD15 y CD30, la existencia de células de Reed-Sternberg y patrón +/- para CD20 (Figuras 7 a 9).

Lupus eritematoso sistémico

En ocasiones es difícil diferenciar estas enfermedades porque es frecuente que se manifiestan las dos en un periodo corto e incluso al mismo tiempo; además, las características histológicas en las lesiones cutáneas y en los ganglios afectados son semejantes.

La existencia de anticuerpos antinucleares orientada hacia lupus aunque no descarta la posibilidad de enfermedad de Kikuchi-Fujimoto porque éstos se manifiestan en 7% de los casos de la enfermedad.¹³

El exantema de la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto puede ser macroscópicamente idéntico al lupus y el estudio histológico muestra en ambas un infiltrado linfocitario, cambios en epidermis con necrosis de queratinocitos y cariorrexis, siendo un dato clave el edema papilar que no se manifiesta en lupus y la hiperplasia folicular es mayor en el lupus.¹³



Figura 7. Imagen de corte de ganglio afectado por enfermedad de Kikuchi en donde se muestra tinción con hematoxilina y eosina (**A**), nótese la proliferación de histiocitos, que se confirman por inmunohistoquímica positiva para CD68 (**B**) y negativa para CD20 (**C**).⁴⁴

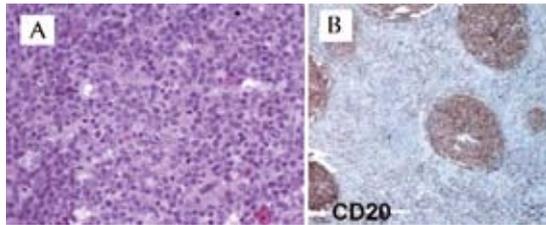


Figura 8. Imagen de corte de ganglio afectado por linfoma no Hodgkin difuso donde se muestra una tinción con hematoxilina y eosina (A) con células con múltiples nucléolos periféricos (centroblásticas) mezcladas con células con un solo nucléolo central (immunoblásticas), se confirma la existencia de linfocitos B positivos para marcador CD20 por inmunohistoquímica (B).⁴⁵

En la linfadenitis por lupus se pueden observar agregados de restos nucleares degenerados como cuerpos hematoxilínicos (células LE), aunque éstas son difíciles de ver y poco específicas y abundantes células plasmáticas.¹³

Tuberculosis

La tuberculosis es causa frecuente de necrosis ganglionar. Por lo general, los datos clínicos y los hallazgos histológicos son suficientes para diferenciarlas, se han descrito diferencias en imágenes tomográficas como focos necróticos

cos múltiples con márgenes poco definidos, con mayor índice de atenuación y sin calcificaciones intranodales en la enfermedad de Kikuchi. En términos histológicos, se encuentra linfadenitis con patrón granulomatoso caracterizado por necrosis caseosa, agregados de histiocitos, linfocitos y células gigantes multinucleadas.

Evolución

Por lo general, la enfermedad remite en un lapso de uno a cuatro meses y el riesgo de recurrencia es de menos de 5%.⁴⁴ Se reporta lupus eritematoso sistémico en menos de 20% de los pacientes, aunque esta asociación no es muy clara.²²

Las complicaciones neurológicas se manifiestan en 11% de los casos, éstas incluyen meningitis aséptica, mononeuritis múltiple, hemiparesias, fotofobia y existen casos reportados de meningitis aséptica.^{25,45} Se recomienda seguimiento por la asociación descrita con lupus eritematoso sistémico.

Tratamiento

Una vez descartadas otras enfermedades, el tratamiento en general de la enfermedad es sintomático, con analgésicos, antipiréticos y

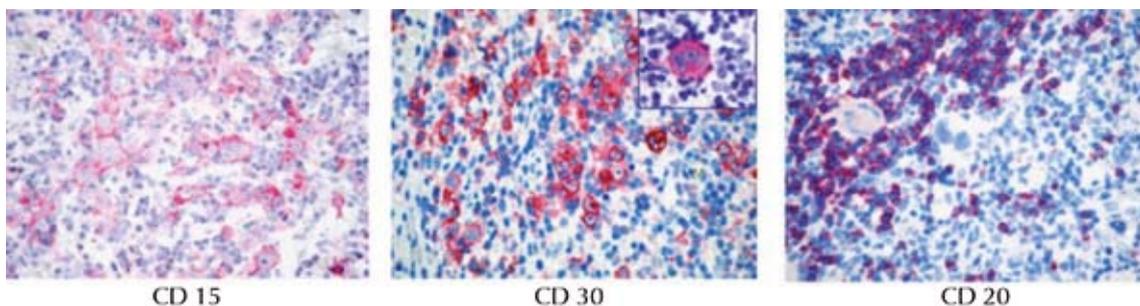


Figura 9. Imagen de corte de ganglio afectado por linfoma de Hodgkin positivo para CD 15 y CD30, típicas de linfoma de Hodgkin, además de la existencia de la célula de Reed-Sternberg, así como tinción +/- para CD20.⁴⁶

antiinflamatorios. Se recomienda la administración de corticoesteroides en pacientes con enfermedad severa, generalizada o en caso de recurrencia.

En algunos casos se ha administrado hidroxiclo-roquina e inmunoglobulina intravenosa.^{45,46}

REFERENCIAS

- Feder H, Liu J, Rezuze W. Kikuchi disease in Connecticut. *J Pediatr* 2014;164:196-200.
- Duskin-Bitan H, Kivity S, Olchovsky D, Schiby G, et al. Kikuchi-Fujimoto disease. *IMAJ* 2010;12:617-621.
- Nayef A, Ohshima K, Masahiro Kikuchi. *BMJ* 2013;347:7916-7929.
- Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis. *Nihon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1972;35:379-380.
- Fujimoto Y, Kozima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis: a new clinicopathologic entity. *Naika* 1972;20:920-927.
- Kikuchi M, Yoshizumi T, Nakamura H. Necrotizing lymphadenitis: Possible acute toxoplasmic infection. *Virchows Archiv A* 1977;376:247-253.
- Pileri S, Kikuchi M, Heilbron DR, Lennert K. Histiocytic necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1982;395:257-271.
- Guimaraes F, Ye-Wei T, Hasserjian R, McClain C, et al. Kikuchi-Fujimoto lymphadenitis: role of parvovirus B-19, Epstein-Barr virus, human herpesvirus 6, and human herpesvirus 8. *Human Pathology* 2013;44:255-259.
- Hudnall D. Kikuchi-Fujimoto disease. Is Epstein-Barr virus the culprit? *Am J Clin Pathol* 2000;113:761-764.
- Romero M, Guzmán-Aguilar O, López-Ugalde A, Almeida JS, Cruz-Ortiz H. Kikuchi-Fujimoto disease associated to the Epstein-Barr virus. a type of rare necrotizing lymphadenitis and its differential diagnosis. *Open Pathol J* 2013;3:186-192.
- Kuan V, Campios-Smith J, Khan M, Smith S. Kikuchi disease in association with *Pasteurella multocida* infection. *Pediatrics* 2010;125:e679-682.
- Imamura M, Ueno H, Matsuura A, Kamiya H, et al. An ultrastructural study of subacute necrotizing lymphadenitis. *Am J Pathol* 1982;107:292.
- Mauleon C, Valdivielso-Ramos M, Cabeza R, Rivera T, Garcia I. Kikuchi disease with skin lesions mimicking lupus erythematosus. *J Dermatol Case Rep* 2012;6:82-85.
- Martínez Vázquez C, Hughes G, Bordon J, Alonso-Alonso J, et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis, Kikuchi-Fujimoto's disease, associated with systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1997;90:531-533.
- Lernia V, Bajocchi G, Piana S. Subacute cutaneous lupus erythematosus onset preceded by Kikuchi-Fujimoto disease. *Dermatol Pract Concept* 2014;4:47-49.
- Gordon J, Magro C, Lu T, Schneider R, et al. Overlap between systemic lupus erythematosus and Kikuchi-Fujimoto disease. *HSS J* 2009;5:169-177.
- Blake C, Wang E. Kikuchi-Fujimoto disease. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:289-293.
- Cardona J, Torres SA. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto. *Universidad Pontificia Bolivariana, ANACEM* 2012;6:113-118.
- Jaramillo-Ramírez H, Morales MA, Marin ME. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Med Int Mex* 2011;27:403-405.
- Deaver D, Naghashpour M, Sokol L. Kikuchi-Fujimoto disease in the United States: three case reports and review of the literature. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014;6:e2014001.
- Yeun T, Kee-Soo H, Kim Y, Lee J, et al. Characteristics of Kikuchi-Fujimoto disease in children compared with adults. *Eur J Pediatr* 2014;173:111-116.
- Kucukardali Y, Solmazgul E, Kunter E, Oncul O, et al. Kikuchi-Fujimoto disease: analysis of 244 cases. *J Clin Rheumatol* 2007;26:50-54.
- Primrose W, Napier S, Primrose A. Kikuchi-Fujimoto disease (cervical subacute necrotising lymphadenitis): An important benign disease often masquerading as lymphoma. *Ulster Med J* 2009;78:134-136.
- Yang HD, Lee SI, Son IH, Suk SH. Aseptic meningitis in Kikuchi's disease. *J Clin Neurol* 2005;1:104-106. doi:10.3988/jcn.2005.1.1.104.
- Se Jun Park. Kikuchi-Fujimoto disease with aseptic meningitis. *Korean J Pediatr* 2009;52.
- Ramos M, Jiménez L, De Olaiz B. Kikuchi-Fujimoto disease in an atypical. *Arch Bronconeumol* 2009;45:356-360.
- González-Ballester D, Blanco-Fernández G, Tejero-García M, Márquez-Rojas J, et al. Kikuchi-Fujimoto, abdominal tumor as atypical location. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102:450-458.
- Jamal AB. Kikuchi-Fujimoto disease. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2012;5:63-66.
- Chien-Yu C, Wang-Huei S, Yi-Chun L, Chen-Shuan C, et al. Clinical presentations, laboratory results and outcomes of patients with Kikuchi's disease: emphasis on the association between recurrent Kikuchi's disease and autoimmune diseases. *J Microbiol Immunol Infect* 2010;43:366-371.
- DeFilipp Z. Cutaneous manifestation of Kikuchi-Fujimoto disease in the setting of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *J Gen Intern Med* 2012;27:1220-1222.
- Yoo JL, Suh SI, Lee YH, Seo HS, et al. Gray scale and power doppler study of biopsy-proven Kikuchi disease. *J Ultrasound Med* 2011;30:957-963.
- Dong Gyu N, Tae-Sub C, Hong Sik B, Hong Dae K, et al. Kikuchi disease: CT and MR findings. *AJNR* 1997;18:1729-1732.



33. Soon-Young K, Taik-Kun K, Young-Sik K, Ki Yeol L, et al. CT findings in Kikuchi disease: analysis of 96 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:1099-1102.
34. Alaka R, Victorine V, Boyer D. Case 38-2013: A 30-year-old man with fever and lymphadenopathy. *N Engl J Med* 2013;369:2333-2343.
35. Hasan M, Zaheer S, Sofi LA, Parvez A. Fine-needle aspiration cytology of Kikuchi Fujimoto disease. *J Cytol* 2009;26:43-45. doi:10.4103/0970-9371.54870.
36. Kuo TT. Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis). A clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology, and DNA ploidy. *Am J Surg Pathol* 1995;19:798-809.
37. Snider J. Overview of immunohistochemistry. Thermo Fisher Scientific Inc., 2014. Retrived 01/05/2014 Disponible en <http://www.piercenet.com /method/overview-immunohistochemistry>
38. Coons A, Creech H, Jones J, Berliner E. The demonstration of pneumococcal antigen in tissues by the use of fluorescent antibody. *J Immunol* 1942;45:159-170.
39. Buchwalow B, Böcker W. Diagnostic immunohistochemistry. En: Buchwalow B, Böcker W. *Immunohistochemistry: Basics and Methods*. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010;109-127.
40. He L, Zhao T, Zhu MG. Immunohistochemical detection of Kikuchi's lymphadenitis; Department of Pathology, First Military Medical University, China; *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2003;23:723-724, 727.
41. Gutiérrez-Castro M, De León-Bojorge B, Cuesta-Mejías T, Baquera-Heredia J, et al. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (linfadenitis histiocítica necrosante) estudio clínico patológico e inmunohistoquímico de 14 casos y su diagnóstico diferencial con otras linfadenitis necrosantes reactivas y neoplásicas. *Rev Invest Clín* 2006:441-449.
42. Boone J, Besa E. Kikuchi disease. MedScape. Retrived 06/02/2015 disponible en <http://www.medscape.com>
43. Fijten G, Blijham G. Unexplained lymphadenopathy in family practice: an evaluation of the probability of malignant causes and the effectiveness of physicians, workup. *J Fam Pract* 1988;373-376.
44. Youjun Hu, Kaiyan Yang, John R. Diffuse large B-cell lymphoma, differential diagnosis and molecular stratification. *N A J Med Sci* 2011;4:67-76.
45. Gonçalves L. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease) with CNS involvement in a child. *Pediatr Radiol* 2014;44:234-238.
46. Bosch X, Guilabert A. Kikuchi-Fujimoto disease. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:18.



Consenso multidisciplinario de prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad en el varón joven y maduro

RESUMEN

Antecedentes: la obesidad es el principal factor de riesgo modificable de enfermedades crónicas no transmisibles en todo el mundo; en México, el sobrepeso y la obesidad son una epidemia con graves repercusiones para el sistema de salud, por eso es prioritario tomar acciones de prevención, diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado, individualizado e interdisciplinario.

Objetivo: homologar y aplicar conceptos de la práctica clínica basada en evidencia para prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad en individuos masculinos de 20 a 65 años de edad.

Material y método: consenso multidisciplinario (medicina interna, endocrinología, cirugía, psicología, nutrición, actividad física y salud pública). Se redactó un documento primario y, con base en éste, cada médico especialista actualizó de manera específica un tema y estableció la evidencia, el grupo la enriqueció y adaptó a las necesidades de la población nacionales y aprobó por unanimidad el escrito final del documento.

Resultados: la obesidad es una enfermedad multifactorial derivada de la compleja interacción entre el ambiente y el individuo que acarrea un conjunto de comorbilidades que causan disminución de la expectativa y calidad de vida; el tratamiento debe ser multidisciplinario: médico, nutricional y psicológico, con el propósito de influir, desde la prevención, en el tratamiento temprano.

Conclusiones: las recomendaciones de este consenso se basan en los mejores niveles de evidencia de las guías de tratamiento establecidas, en ensayos clínicos controlados y en guías estandarizadas para población adulta con obesidad, y se enriquecieron con la experiencia de cada participante.

Palabras clave: obesidad en el hombre adulto, sobrepeso, síndrome metabólico, enfermedad del hígado graso no alcohólico.

Multidisciplinary consensus of prevention, diagnosis and treatment of obesity in young and middle-aged men

ABSTRACT

Background: Obesity is the main modifiable risk factor for the development of chronic non-transmissible diseases; in Mexico, overweight

Carlos Lenin Pliego-Reyes¹
Jesús Alcántar-Ramírez²
Alejandro Cárdenas-Cejudo³
Karina Díaz-Jiménez⁴
Eduardo Morales-Andrade⁵
Gustavo Ramírez-Wiella⁶
Blanca Ríos-Martínez⁷
Keifa Insony Sánchez-Lío⁸
Karina Tenorio-Aguirre⁹
Alfredo Torres-Viloria¹⁰

¹ Médico Internista, subespecialista en Alergia e Inmunología Clínica. Maestro en Ciencias. Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE. Miembro del Comité de Vigencia de la Certificación del Consejo Mexicano de Medicina Interna, AC. Profesor titular del Curso de Especialización en Medicina Interna, UNAM.

² Médico Internista adscrito al Hospital General Regional núm. 220, Instituto Mexicano del Seguro Social.

³ Médico Internista.

⁴ Médico Internista. Coordinadora de filiales de la región centro del Colegio de Medicina Interna de México.

⁵ Médico cirujano, especialista en epidemiología aplicada. Jefe del Departamento de Medicina Preventiva y Epidemiología, Hospital General Dr. Darío Fernández Fierro, ISSSTE.

⁶ Fellow American College of Physician.

⁷ Licenciada en Psicología Clínica. Especialidad en Terapia Breve y Maestría en Psicología Clínica y Psicoterapia. Coordinadora académica de los diplomados en línea de Bariatría.

⁸ Licenciada en nutrición. Especialista en educación nutricional. Nutricionista-Dietista, Hospital General Regional 251, IMSS. Sección poniente. Administradora de Nutri-Med.

⁹ Médico Internista y Endocrinóloga. Profesora adjunta del curso de posgrado de Medicina Interna, Facultad de Medicina, UNAM. Profesora titular del curso de pregrado de Endocrinología, Facultad de Medicina UNAM. Médico adscrito a la División de Medicina Interna, Hospital General Dr. Manuel Gea González.

¹⁰ Médico Internista, miembro de SOLAMI. Profesor de posgrado, Facultad de Medicina de la UNAM y del IPN. Médico adscrito al Hospital General Dr. Manuel Gea González.

Recibido: 9 de febrero 2015

Aceptado: 24 de junio 2015

Correspondencia: Dr. Carlos Lenin Pliego Reyes
Calzada Acoxta 430, consultorio 325
14300 México, DF
dr_pliego_reyes@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Pliego-Reyes CL, Alcántar-Ramírez J, Cárdenas-Cejudo A, Díaz-Jiménez K y col. Consenso multidisciplinario de prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad en el varón joven y maduro. Med Int Méx 2015;31:414-433.



and obesity constitute a national epidemic with severe implications to the Mexican health care system. Because of that, it is a priority that demands actions in order to improve prevention, early diagnosis and adequate, individualized and interdisciplinary treatment.

Objective: To homologate and apply concepts of evidence-based clinical practice in prevention, diagnosis and treatment of obesity in adults aged 20-65 years.

Material and method: The expert's consensus was done by specialized physicians in internal medicine, endocrinologists and surgery as well as psychologists, nutrition, physical activity and public health specialists. A primary document was drafted and updated by the specialists who established the evidence. The final document was enriched by the panel group and adapted to national idiosyncrasy and unanimously approved the final document.

Results: Obesity is a multifactorial disease resulting from the complex interaction between the environment and the patient who carries a set of comorbidities that result in decreased life expectancy and quality of life. Treatment should be multidisciplinary, involving medical, nutritional and psychological management that should aim from prevention to early treatment.

Conclusions: These recommendations are based on the highest levels of evidence for treatment guidelines previously established in clinical trials and standardized guidelines for the adult population with obesity. They were enriched by the experience of each participant.

Key words: adult obesity, overweight, metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease.

Objetivo

Homologar la información concerniente a la obesidad en el adulto joven y maduro para que los médicos puedan ofrecer un diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado con base en el conocimiento de la mejor evidencia para la toma de decisiones a favor de los pacientes con sobrepeso u obesidad, condiciones que se han convertido en un factor de riesgo modificable.

Justificación

La tendencia epidemiológica de la obesidad sigue en aumento en todo el mundo; en México se ha documentado extensamente en las últimas encuestas nacionales. Nuestro país es uno de los de mayor tendencia de aumento de sobrepeso y obesidad, con incremento anualizado de 2%, circunstancia que amerita la toma de acciones para mejorar la prevención, el diagnóstico oportuno y el tratamiento interdisciplinario. Por

ello se realizó un consenso en el que participó un grupo de especialistas para el tratamiento de pacientes masculinos de 20 a 65 años de edad con obesidad y sobrepeso.

Usuarios

Las recomendaciones establecidas por el consenso de especialistas en prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad están dirigidas a médicos especialistas y de primer contacto, nutriólogos, psicólogos y personal del sector salud.

Metodología

Consenso de especialistas en medicina interna, endocrinología, cirugía, psicología, nutrición, actividad física y salud pública con experiencia en investigación y práctica clínica en el tratamiento de individuos adultos con obesidad.

Delimitación del consenso. Se abarcaron temas específicos de prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad en dos grupos: población masculina de 20 a 39 y 40 a 65 años de edad. La división obedece a que la epidemiología, las complicaciones y el tratamiento son diferentes entre estos grupos. Se consideró hombre maduro a partir de 65 años y no a partir de 60 años porque la Organización de las Naciones Unidas (ONU) establece que un individuo es adulto mayor cuando alcanza la edad de la jubilación laboral que, en promedio es en torno a los 60-65 años, conforme a la legislación de cada país.

Desarrollo del consenso

Protocolo de búsqueda: el proceso de búsqueda abarcó: guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, estudios observacionales, ensayos clínicos con asignación al azar y metanálisis publicados en inglés o español entre 1988 y 2014 y sólo referidos a adultos. La búsqueda se realizó en: PubMed, Biblioteca Cochrane y

sitios web especializados; se utilizó el descriptor "Adult obesity" en relación con los subencabezados MeSH "Prevention", "Diagnosis" y "Drug therapy".

Desarrollo de evidencias y recomendaciones: las recomendaciones de las guías de práctica clínica utilizadas como documentos de referencia mantuvieron la gradación de acuerdo con la escala original usada. Cuando no se dispuso de guías de práctica clínica como documento de referencia, las recomendaciones se formularon con base en el análisis crítico de la bibliografía (revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos con distribución al azar y estudios observacionales) y la opinión de los especialistas se graduó según la escala del Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE), iniciativa que surgió del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (NHS).

Las recomendaciones del grupo de especialistas que conforman este consenso se citan con la acotación del CGE (Consenso del Grupo de Especialistas).

Epidemiología

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud 2012,^{1,2} la prevalencia global de sobrepeso y obesidad en adultos de 20 años o más fue de 73% en mujeres y de 69% en hombres. En un desglose analítico puede apreciarse que el sobrepeso es mayor en el hombre que en la mujer (43 vs 35%) y la obesidad tiene menor prevalencia en los hombres (27%) que en las mujeres (37%).^{1,2} El grupo de edad con mayor prevalencia de sobrepeso fue de 60 a 69 años, y el de obesidad de 40 a 49 años (los grados de obesidad II y III se observaron más en los adultos de 50 a 59 años).^{1,2}

En relación con la distribución geográfica no se encontraron diferencias de sobrepeso entre la población urbana y rural, pero sí mayor preva-



lencia de obesidad en las zonas urbanas.^{1,2} En comparación con encuestas previas, las tendencias son de incremento paulatino y continuo en el índice de masa corporal (Figura 1).

Costos en salud

De acuerdo con un reporte de la OCDE (Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos), por cada 15 kg por arriba del peso ideal la probabilidad de muerte temprana se incrementa 30%. En 2008, la pérdida de productividad por muerte temprana relacionada con el sobrepeso y la obesidad fue de 1,913 millones de dólares, mientras que el costo total estimado por el tratamiento de las comorbilidades (enfermedad cardiovascular, enfermedad vascular cerebral, cáncer y diabetes mellitus) alcanzó 3,200 millones de dólares.³

Factores de riesgo

La obesidad es una enfermedad de origen multifactorial con múltiples asociaciones:

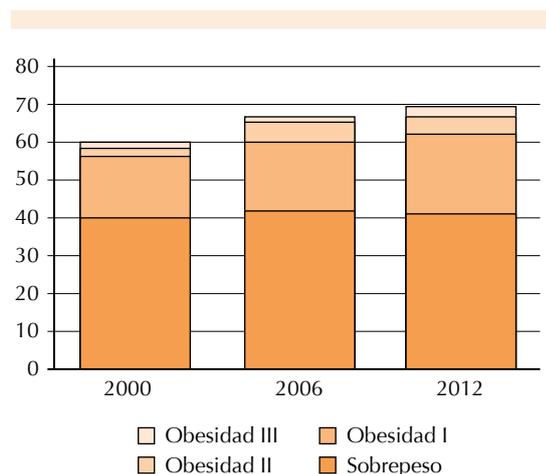


Figura 1. Representación gráfica de prevalencia de peso normal, sobrepeso y obesidad según las distintas encuestas de salud. ENN: Encuesta Nacional de Nutrición, ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición.²

Factores genéticos (pueden explicar 40% de la variabilidad del peso en los seres humanos (NE: 2+):⁴⁻⁶

Monogénicos: mutaciones ligadas al gen o al receptor de la leptina, deficiencia de proopiomelanocortina (POMC), de la hormona estimulante de los melanocitos (MSH) y anomalías en el receptor de melanocortina.⁴ Estas formas monogénicas no causan más de 5 a 7% de los casos de obesidad mórbida.

Síndromes genéticos asociados: Prader-Willi, Laurence-Moon-Biedl, Ahistrom, Cohen y Carpenter, entre otros.

Polimorfismos: se han identificado más de 200 polimorfismos asociados con la obesidad, entre los que destacan: la variante UCP-1 (proteínas desacopladoras de la termogénesis), interacción gen UCP-1, receptor β_3 adrenérgico, gen del PPAR γ (receptores activados por proliferadores de peroxisomas) en el cromosoma 3p25 y el intercambio Pro12Pro por Pro12Ala.

En la población mexicana se han encontrado otro tipo de factores genéticos asociados, como: receptor β_2 adrenérgico (ADRB2), receptor β_3 adrenérgico (ADRB3), receptor de la leptina (LEPR), y receptor activado por proliferadores de peroxisoma gamma (PPAR γ).

Factores prenatales

- Índice de masa corporal materno, ganancia ponderal excesiva durante el embarazo, tabaquismo positivo en la madre y diabetes mellitus gestacional.

Factores posnatales

- Bajo peso al nacer, el retraso en el crecimiento intrauterino generado por madres desnutridas condiciona la expresión del

fenotipo ahorrador. Cuando el niño se expone a un ambiente obesigénico aumenta su capacidad para almacenar energía en forma de depósitos de grasa (NE: 3).^{4,7}

- A menor duración de la lactancia materna, mayor es la tendencia al sobrepeso y obesidad en la etapa adulta, quizá por mayor ingestión calórica temprana que se traduce en mayor ganancia de peso (NE: 1+).⁸

Factores ambientales

- El sedentarismo se asocia con incremento de horas frente al televisor (más de 10 horas a la semana) y con mayor consumo de alimentos hipercalóricos (NE: 2+).⁹
- Alteraciones del sueño debidas a la menor tolerancia a los carbohidratos y alteración de las concentraciones de cortisol y hormona estimulante de la tiroides (TSH) (NE: 2++).

Transición alimentaria global (NE: 3)^{10,11}

- Sedentarismo, disminución del trabajo manual como consecuencia del uso de las herramientas modernas.
- Mayor consumo de aceites vegetales con alto contenido en grasas *trans* (se han multiplicado tres a seis veces de 1985 a 2010).
- Mayor consumo de edulcorantes calóricos. En México, en los últimos años se ha duplicado la ingestión de bebidas azucaradas que pueden aportar incluso 20% de la ingestión calórica diaria.
- Incremento en la ingestión de productos animales, que se refleja en mayor consumo de grasas saturadas y disminución en el consumo de legumbres, granos enteros y otros vegetales.
- Mayor grado de procesamiento de los alimentos y menor calidad.

Diagnóstico

En toda valoración inicial del paciente con obesidad deberán obtenerse los siguientes datos (NE: IV):¹²

- Antropometría inicial: índice de masa corporal y circunferencia abdominal
- Determinación de comorbilidades o causas secundarias de obesidad
- Riesgo actual y futuro de complicaciones
- Evaluaciones nutricional y psicológica
- Estudios de laboratorio

Índice de masa corporal

La Organización Mundial de la Salud clasifica al exceso ponderal en: sobrepeso (25 a 29.9 kg/m²) y obesidad (IMC \geq 30 kg/m²), clasificada ésta en tres estadios; cuando el punto de corte es 30 kg/m² su especificidad es de 92% para diagnosticar obesidad, con sensibilidad de 50% para identificar la adiposidad (NE: Ia).¹² En ciertas poblaciones, como la asiática, la latina y la mexicana debe ajustarse este parámetro hacia puntos de corte menores (NE: IV);¹² en México, la Norma Oficial Mexicana (NOM) establece sobrepeso cuando el índice de masa corporal es \geq 25 kg/m² y si el sujeto es de estatura baja, de 23 a 25 kg/m² y obesidad cuando el IMC es \geq 27 kg/m² y si el paciente es de estatura baja, \geq 25 kg/m².¹³

Circunferencia abdominal

La medición de la circunferencia abdominal es una maniobra de bajo costo y gran utilidad clínica que permite identificar a las personas con riesgo de enfermedad cardiovascular, trastornos del sueño y diabetes (NE: IIb).¹² Se ha demostrado que a partir de 75 cm en el hombre y 70 cm en la mujer existe riesgo cardiovascular inicial; sin embargo, para fines estadísticos se considera riesgo cardiovascular una circunferencia de cintura \geq



80 cm en mujeres y ≥ 90 cm en hombres, según lo determinado por la Federación Internacional de Diabetes (IDF) (NE: 1+) (GR: A).^{14,15}

Valoración de comorbilidades

Todo paciente con sobrepeso u obesidad debe ser evaluado para la búsqueda intencionada de signos compatibles con todos los componentes del síndrome metabólico y otras enfermedades que puedan ser causa secundaria de obesidad. Debe indagarse si hay evidencia de resistencia a la insulina en los pliegues cutáneos (acantosis nigricans), distribución de la grasa o xantomas. También deben buscarse: hipertensión arterial, trastornos del sueño, alteraciones cardíacas y articulares, afecciones del sistema venoso superficial y datos sugerentes de otras comorbilidades.

Entre las causas secundarias deberá explorarse la facies característica, malformaciones en la línea media, estado del cabello, hirsutismo, palpar la glándula tiroides en busca de anomalías en su tamaño y forma, giba dorsal, estrías violáceas abdominales y mixedema, por citar algunos.

Evaluación nutricional

Éste se determina mediante la cuantificación del consumo energético, distribución de la energía, porción y tipo de alimento consumido, tiempos de alimentación, tiempo de sueño, régimen dietético y su tipo. Antes de establecer un plan de alimentación debe efectuarse una evaluación nutricional acompañada de valores antropométricos y bioquímicos y dar seguimiento o asesoría y reforzamiento acerca de estilos de vida saludables (NE: IV).¹²

Evaluación psicológica

Todos los pacientes con obesidad deben ser objeto de una valoración previa al tratamiento a fin de obtener información necesaria para

tomar una decisión en conjunto con el equipo multidisciplinario con base en la identificación de psicopatología, patrones de conducta alimentaria, aspectos emocionales y de personalidad en el paciente (NE: IV) (GR: A).^{16,17} Se recomiendan dos o tres sesiones previas al inicio del tratamiento para bajar de peso y evaluar (NE: 2+):^{18,19}

- *Factores de psicodesarrollo de la obesidad:* deben vigilarse los antecedentes de inicio y evolución de la obesidad, las fluctuaciones del peso en las distintas etapas de la vida y eventos estresantes detonadores del aumento de peso.
- *Intentos de reducción ponderal*
- *Conciencia de la enfermedad*
- *Dinámica familiar:* es fundamental determinar la participación positiva o negativa por parte de la familia, porque juega un papel importante en el éxito o sabotaje del tratamiento.
- *Valoración del área social, familiar, sexual y laboral:* es común que el paciente tenga sentimientos de poca aceptación y escasa adaptación a su ambiente.
- *Psicopatología:*
 - Trastornos del estado de ánimo: estados depresivo mayor, persistente o ambos
 - Trastorno de ansiedad, sobre todo de ansiedad generalizada y de ansiedad social
 - Trastorno de la personalidad, principalmente del grupo C (evasivo, dependiente y obsesivo-compulsivo)
 - Trastornos de la conducta alimentaria, sobre todo el trastorno por atracón
- Tipo de comedor: picador, emocional, nocturno, de dulces, de comida rápida, entre otros.

Se sugiere tener dos a tres sesiones de 45 a 60 minutos cada una para identificar los aspectos

psicológicos relevantes del paciente y aplicar durante la primera sesión pruebas psicológicas de ansiedad, depresión y sobreingestión (GR: CGE).

Estudios generales de laboratorio

Todo paciente con sobrepeso u obesidad requiere como abordaje diagnóstico los siguientes estudios (GR: B):¹²

- *Biometría hemática*: sirve para determinar si existe eritrocitosis, signo que comúnmente coexiste en el síndrome de apnea obstructiva del sueño.
- *Perfil lipídico*: es útil para valorar la dislipidemia, que es un factor predictor de morbilidad y mortalidad, sobre todo de enfermedad cardiovascular.
- *Pruebas de función hepática*: se solicitan para la búsqueda de esteatosis hepática o esteatohepatitis, que es común en el paciente obeso y diabético.
- *Glucosa sérica en ayuno y glucosa posprandial*: es necesaria porque la obesidad está estrechamente asociada con: glucosa anormal en ayuno, intolerancia a los carbohidratos y diabetes mellitus.
- *Ácido úrico*: se recomienda como tamizaje porque es un factor de riesgo independiente de morbilidad y mortalidad cardiovasculares.
- *Creatinina sérica*: es útil como tamizaje de la función renal en pacientes obesos y es indispensable en pacientes diabéticos porque es un factor diagnóstico y pronóstico de insuficiencia renal y enfermedad microvascular.
- *Examen general de orina*: sirve de complemento a la creatinina sérica porque permite determinar la proteinuria.

En pacientes con sospecha de alguna comorbilidad, el consenso de especialistas recomienda los siguientes estudios:

- Síndrome de Cushing: cortisol urinario de 24 h
- Hipotiroidismo: TSH, T₄L.
- Resistencia a la insulina: insulina y glucosa.
- Alteraciones hipotalámicas: LH, FSH, testosterona.

Recomendaciones del consenso de especialistas

En todos los pacientes con obesidad debe determinarse el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia abdominal que son criterios de diagnóstico y seguimiento (GR: CGE). Los puntos de corte para determinar sobrepeso y obesidad definidos para población latina con base en el IMC son ≥ 25 y ≥ 27 kg/m², respectivamente (GR: CGE). Los puntos de corte para definir obesidad por circunferencia abdominal son ≥ 80 cm en mujeres y ≥ 90 cm en hombres (GR: CGE).

En todo paciente con sobrepeso u obesidad se recomienda detectar los padecimientos concomitantes más frecuentes de la obesidad mediante la práctica de un hemograma, perfil lipídico, pruebas de función hepática, glucosa sérica, ácido úrico, creatinina sérica y examen general de orina (GR: CGE).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se establece con base en la búsqueda de causas secundarias de la obesidad, tiempo transcurrido a partir del incremento de peso, correlación de la actividad física con la ingestión de alimentos y los estigmas de otras afecciones, como la enfermedad de Cushing, hipotiroidismo, alteraciones hipotalámicas e insulinoma (NE: 3).²⁰

Tratamiento no farmacológico de la obesidad

El tratamiento integral para mantener la pérdida de peso debe incluir la combinación de alimen-



tos bajos en calorías, educación nutricional, mayor actividad física y terapia conductual (NE: 1++ GR: A).²¹

Los estudios exitosos de intervención no farmacológica efectuados en sujetos con obesidad basan su eficacia, al menos parcialmente, en el mantenimiento de los cambios conductuales en el ámbito familiar, social y laboral (NE: 1++ GR: B).²²

El ejercicio promueve y mantiene la pérdida de peso, disminuye la obesidad abdominal, mejora la condición cardiorrespiratoria y reduce los factores de riesgo cardiovascular (NE: 1b GR: A)²³ por sus efectos benéficos en los triglicéridos, colesterol y presión arterial (NE: 1++ GR: A),²⁴ reduce el riesgo de mortalidad prematura y enfermedades crónico-degenerativas (enfermedad cardiovascular y vascular cerebral, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y cáncer, en especial de colon, mama y ovario, NE: 1 GR: A).²⁵ Además, ayuda a mantener el gasto metabólico en reposo, evita la ganancia ponderal por abandono de la dieta y favorece la utilización de ácidos grasos por el músculo (NE: 1+ GR: A).²¹

Si los cambios en el estilo de vida se mantienen a lo largo del tiempo son tan efectivos (>10%) como el tratamiento farmacológico para bajar de peso. Incluso los beneficios se mantienen a largo plazo (NE: 1 GR: A).²⁶ La combinación de dieta y ejercicio puede lograr pérdidas de 5 a 10% del peso en un periodo de 12 a 24 meses.²⁶

Tratamiento psicológico

Objetivos (NE: 1+):²⁷

- El objetivo principal de la psicoterapia es intervenir en la estructura mental del paciente en la interrelación con el alimento como objeto de descarga emocional.

- Mejorar la autoestima, el autoconcepto y la autoimagen.
- Comprender el simbolismo que el paciente da al alimento como medio de transferencia de sus emociones negativas.
- Ayudar a romper la relación emocional de ingerir alimento durante situaciones de estrés o emocionales.
- Perder peso y lograr mantener estable el peso alcanzado.
- Evitar las recaídas del paciente.

Es importante dar seguimiento al paciente durante todo el tratamiento de reducción de peso y posterior al tratamiento para conseguir la aceptación de su imagen corporal, cambios de hábitos alimentarios y estilo de vida, mantener los logros alcanzados y evitar las recaídas a lo largo de la vida. Para esto generalmente se recurre a terapias cognitivo-conductuales para lograr los cambios porque crean habilidades, dan herramientas y ayudan a mantener el apego al nuevo estilo de vida y reducen las recaídas (NE: 1+).²⁷

Recomendaciones del consenso de especialistas

En todo paciente en tratamiento contra la obesidad se recomienda la evaluación psicológica, con enfoque primariamente en su etapa de motivación porque de ella depende el apego y la respuesta al tratamiento (GR: CGE).

Tratamiento nutricional

Los regímenes alimenticios de cualquier paciente deben sustentarse en el cambio en el estilo de vida y adecuar un régimen dietario a las necesidades del paciente (NE: 1++).¹⁷ En cuestión de nutrición es recomendable elaborar una dieta baja en calorías de acuerdo con las preferencias del paciente y su estado de salud, con alguna de las estrategias siguientes (NE: 1, GR: A):²⁵

- Una dieta de 1,500 a 1,800 kcal/día para hombres, aunque deberá ajustarse con base en el peso del paciente y sus requerimientos energéticos.
- Prescribir un déficit de 500 a 750 kcal/día de energía o 30% menos del gasto energético diario.

La máxima pérdida de peso con estas intervenciones se alcanza a los seis meses (4 a 12 kg), con pérdidas menores en el primer año (4 a 10 kg) y aun menores a los dos años (3 a 4 kg) (NE: fuerte).²⁵ La prescripción de un régimen alimenticio con dietas bajas en carbohidratos, es decir 20% del valor calórico total, puede indicarse para la pérdida de peso y reducción de triglicéridos a corto plazo (menos de dos años) (GR: A).¹⁷

Recomendaciones del consenso de especialistas

El tratamiento nutricional debe intervenir en el estilo de vida para modificar la alimentación del paciente, enseñándole a calcular las porciones, lo que puede lograrse con ayuda de una taza y estrategias para el control y reducción de las porciones; por ejemplo, un plato más pequeño, combinar dos tiempos en el mismo plato y saber interpretar las etiquetas de información nutricional (GR: CGE).

Para evaluar la repercusión de la dieta se recomienda establecer una meta mínima de 0.5 a 1 kg de pérdida de peso por semana, con el objetivo inicial de disminuir 5 a 10% del peso corporal en un periodo de seis meses a un año (GR: CGE). Una estrategia adicional al “plato del buen comer” es la dieta “en quintos”, que debe contener más proteínas por la mañana para retardar el vaciamiento gástrico y acompañarse a lo largo del día de abundante ingestión de agua y verduras crudas con alto contenido de fibra; las colaciones deberán ser de 150 kcal (GR: CGE).

El seguimiento debe quedar a criterio del profesional de la salud con al menos una valoración semanal en el transcurso del primer mes de tratamiento y mínimo seis meses de seguimiento, siempre apegados a las condiciones económicas y socioculturales del paciente (GR: CGE).

Ejercicio

Para disminuir o mantener el peso y reducir el riesgo cardiovascular, se recomienda la práctica de actividad física aeróbica ≥ 150 minutos a la semana, equivalente a ≥ 30 minutos al día la mayor parte de los días de la semana (NE: I+).²⁵

El ejercicio aeróbico moderado a intenso es “dosis dependiente”, por lo que existe una relación directamente proporcional entre el número de horas a la semana y la cantidad de peso perdido, que puede ser de 5 a 7.5 kg con 225 a 420 minutos a la semana (GR: B).²⁸ Para mantener la pérdida de peso o reducir su recuperación se recomiendan 200 a 300 minutos por semana al menos durante un año (NE: I+).²⁵ Para prevenir la ganancia de peso, un ejercicio moderado de 150 a 200 minutos a la semana con un gasto energético equivalente de 1,200 a 2,000 kcal por semana es suficiente para prevenir aumentos de peso mayores a 3% en la mayoría de los adultos (GR: A).²⁸ El ejercicio de resistencia no es efectivo para perder peso porque sólo ha demostrado eficacia en incrementar la proporción de masa magra cuando se practica como monoterapia o en combinación con una restricción dietética (GR: B).²⁸

Recomendaciones del consenso de especialistas

Antes de iniciar un programa de ejercicio, los pacientes deben ser valorados por un médico con experiencia para estos fines; si luego de la valoración inicial se considera pertinente un electrocardiograma, éste debe solicitarse para detectar infartos silentes (GR: CGE).



Los adultos deben acumular, al menos, 150 minutos de actividad física aeróbica moderada a la semana o 75 minutos de actividad física intensa o, bien, una combinación equivalente de actividad moderada e intensa (GR: CGE). Las actividades aeróbicas se realizarán en sesiones de 10 minutos como mínimo (GR: CGE). Todos los pacientes, sobre todo los sedentarios o con escasa actividad física, deben pasar por un proceso adaptativo con tolerancia gradual al ejercicio. Se sugiere alcanzar una frecuencia cardíaca máxima (FCM) inicial de 100 a 140 lpm y con lapsos de 15 minutos de actividad física aeróbica hasta alcanzar las metas (GR: CGE). La frecuencia cardíaca máxima debe calcularse con la fórmula de Karvonen (220 - edad del paciente) y la intensidad deberá mantenerse entre 50 y 85% del total (GR: CGE).

Tratamiento alternativo

Entre los tratamientos “alternativos” están los dispositivos (plantillas, pulseras, yesoterapia, cinturones vibradores y terapia infrarroja, entre otros) y los suplementos alimenticios. Sin embargo, la mayor parte de estos tratamientos no ha demostrado científicamente su utilidad e, incluso, algunos pueden ser dañinos para la salud (NE: 3 GR: D).²⁹

Los estudios de eficacia de la acupuntura para evaluarla como tratamiento único de la obesidad en adultos son limitados; la mayor parte no describe la experiencia del acupuntor, ni aclara la metodología, lo que dificulta su reproducibilidad (NE: 2- GR: D).^{30,31}

Muchos medicamentos herbolarios y suplementos dietéticos, como los ácidos linoleicos conjugados, quitosano, *Garcinia cambogia* y *Citrus aurantium*, no se han evaluado en la medida que puedan ser definitivamente recomendables, ni han sido lo suficientemente estudiados para determinar el alcance de los riesgos potenciales (NE: 2- GR: D).³²

Recomendación del consenso de especialistas

No se ha encontrado un beneficio claro derivado de los tratamientos alternativos y sí una potencial correlación adversa para la salud; por eso desaconseja su indicación (GR: CGE).

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico puede indicarse como parte del tratamiento integral de la obesidad, siempre asociado con un estilo de vida saludable (dieta y ejercicio) (NE: 2++ GR: B),³³⁻³⁵ que contribuya a mantener el cumplimiento, reducir los riesgos a la salud relacionados con la obesidad y mejorar la calidad de vida (NE: 2++ GR: B).³³⁻³⁵ El tratamiento con fármacos puede considerarse en pacientes con índice de masa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ o $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ cuando coexisten comorbilidades asociadas con la obesidad (NE: 2++ GR: B)³³⁻³⁵ y que deberán evaluarse periódicamente (NE: 4 GR: D).³⁶

El criterio de respuesta es que el paciente pierda, al menos, 2 kg en las primeras cuatro semanas de tratamiento; si no se alcanza esta meta se considerará “no respondedor” y deberá suspenderse. El tratamiento puede continuar siempre y cuando exista una respuesta clínica y no sobrevengan efectos adversos graves, de aquí la necesidad de una vigilancia estrecha (NE: 4 GR: D).³⁶ Las metas de pérdida de peso deben establecerlas el paciente y el médico, en torno a 2 a 4 kg por mes; es decir, 10 a 15% del peso corporal inicial, lo que se traduce en disminución de 1 a 4 cm de diámetro de la cintura al mes (NE: 1++; GR: A).

El médico tratante debe explicar al paciente las características del medicamento, dosis, duración y efectos secundarios posibles (NE: 4 GR: D).³⁷ Los medicamentos autorizadas por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de la obesidad son los siguientes (NE: 1++; GR: A).^{34,38,39}

- Para el tratamiento a largo plazo: orlistat, lorcaserina, fentermina-topiramato.
- Para periodos cortos (menos de 12 semanas): fentermina, dietilpropion, fendimetrazina y benzfetamina; estos agentes de acción central reducen el apetito mediante el aumento de la activación de los receptores adrenérgicos y dopaminérgicos.

En México se dispone de diferentes alternativas farmacológicas, entre ellas: fentermina, orlistat, clobenzorex y, en algunos casos específicos, metformina, que enseguida se describen.^{34,35,40}

Fentermina

La fentermina es un simpaticomimético central que incrementa la actividad de los receptores adrenérgicos y dopaminérgicos (NE: 1+ GR: B).^{36,40,41} El esquema terapéutico recomendado es de 15 a 30 mg al día por la mañana durante 12 semanas, lapso en que deben perderse 3 a 6 kg. Otra opción es el tratamiento continuo o intermitente durante 14 a 36 semanas (debe conseguirse una pérdida de 9 a 13% del peso corporal total) (NE: 4 GR: B).^{36,42} El tratamiento a largo plazo se recomienda con el siguiente esquema: cuatro semanas de tratamiento con fentermina, dieta y ejercicio, alternando con cuatro semanas sólo con dieta y ejercicio hasta completar las 36 semanas de tratamiento (NE: 4 GR: B).^{36,42}

Los efectos secundarios que puede ocasionar el fármaco son: xerostomía, estreñimiento, hipertensión arterial, dolor precordial, taquicardia, disnea, eventos isquémicos, insomnio, temblor, cefalea, diaforesis, visión borrosa, alteraciones de la libido y menstruales y ginecomastia (NE: 1+).^{36,40}

Metformina

La metformina inhibe la producción hepática de glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina con un efecto discreto en la pérdida de peso (2 a 4 kg), con buen perfil de seguridad a largo plazo (NE: 2++, GR: C).^{38,43-45} Está indicada en personas con obesidad y diabetes, glucosa alterada en ayuno, síndrome metabólico o síndrome de ovarios poliquísticos; la pérdida de peso es limitada (NE: 2++, GR: C).^{38,46} La dosis recomendada es de 500 a 850 mg dos veces al día (NE: 2++, GR: C).^{38,46} En cuestión de efectos adversos, los principales son gastrointestinales; en 20% se reportan como transitorios y en 5% permanentes (NE: 2++).⁴⁷ Su administración está contraindicada en hombres con creatinina >1.5 mg/dL, insuficiencia hepática o cardiaca (NE: 2++).⁴⁷

Fentermina-topiramato

La fentermina con topiramato es un fármaco que combina un simpaticomimético con un anticonvulsivo; disminuye el apetito y el tiempo en que se alcanza la saciedad. Los estudios se han efectuado en individuos entre 18 y 70 años de edad (NE: 1+ GR: B).^{34,38,39,48,49}

En México no se cuenta aún con una monopíldora y en su lugar se pueden consumir las tabletas por separado. La recomendación es indicar fentermina 15 mg cada 24 h y de topiramato iniciar con 25 mg cada 24 h por la noche durante siete días e incrementar a 25 mg cada 12 h por siete días más; si es necesario, se puede llegar a dosis de 50 mg cada 12 h. Con la dosis recomendada puede lograrse una pérdida de peso de 8.1 kg en un año y de 10.2 kg con la dosis máxima (NE: 1+ GR: B).^{34,38,39,48,49}

La combinación está contraindicada en embarazo, glaucoma, hipertiroidismo, hipersensibilidad



a las aminas simpaticomiméticas, angina inestable o enfermedad vascular cerebral en los últimos seis meses (NE: 1+ GR: B).^{36,40}

Lorcaserina

Es un agonista selectivo del receptor de serotonina 5-HT_{2C} con efecto terapéutico en la disminución del apetito y, con ello, pérdida del peso corporal. Se ha estudiado en sujetos de 18 a 65 años de edad, observando un buen perfil de seguridad (NE: 1+; GR: B).^{34,38,39} Sin embargo, la FDA solicitó vigilancia a largo plazo de posibles efectos cardiovasculares (NE: 1+).^{34,38,39} Aunado a la reducción de peso, se ha demostrado disminución de la presión arterial, colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos y, en los pacientes diabéticos, reducción en los valores de hemoglobina glucosilada (NE: 1+).^{34,38,39}

La dosis recomendada es de 10 mg cada 12 h, con posibilidades de indicarse a largo plazo (dos años), con pérdida de peso aproximadamente de 5.6 kg (NE: 1+; GR: B).^{34,38,39} Entre sus efectos secundarios están: cefalea, mareo, fatiga, náusea, boca seca, estreñimiento e hipoglucemia (en pacientes diabéticos) (NE: 1+).^{34,38,39}

Orlistat

Es un inhibidor de la lipasa gastrointestinal que permite excretar hasta 30% de la grasa ingerida cuando se toma incluso una hora después de las comidas; por tanto, puede deducirse que el efecto es dosis-dependiente. Con 120 mg tres veces al día en pacientes en programas de control de peso y manejo nutricional durante un año, puede haber una reducción de 3.4 kg (~3% del peso inicial), además de aportar una serie de ventajas, como: menores cifras de colesterol total, colesterol LDL, glucosa y presión arterial sistólica y diastólica. Con dosis de 60 mg tres veces al día se alcanza una pérdida promedio de 2.5 kg en comparación con placebo. Sin embargo, los

efectos gastrointestinales condicionan incluso 48% de la tasa de abandono del tratamiento a largo plazo. La ingestión de fibra reduce esos efectos (NE: 1++; GR: A).^{34,38,39}

Entre los medicamentos aprobados en México pero no por la FDA, están:

- Clobenzorex: tiene aprobación de COFEPRIS para su comercialización en México; sin embargo, algunos autores lo han relacionado con la aparición de miocardiopatía dilatada en casos aislados (NE: 2++, GR: C).⁵⁰
- Mazindol: aprobado para su comercialización por las autoridades sanitarias de México y Japón. Algunos hallazgos, en su mayor parte en modelos animales, sugieren un efecto anorexigénico y termogénico (NE: 2++, GR: C).⁵¹
- D-norpseudoefedrina, atropina, alantoina, triyodotironina y diazepam: autorizados por COFEPRIS para su comercialización en México. Hay estudios que han confirmado la eficacia y seguridad de las formulaciones en el tratamiento farmacológico de la obesidad, manteniendo la reducción de peso durante un mínimo de seis meses sin causar adicción o inducir tolerancia; posterior a este tiempo existe una pérdida de eficacia (NE: 3, GR: C).⁵²

Existen otros medicamentos estudiados que causan pérdida de peso, aunque no los ha aprobado la FDA, como:

- Zonisamida: anticonvulsivo que, a dosis de 400 mg al día, favorece una pérdida de 7% del peso corporal total (NE: 1+; GR: B).⁵³
- Pramlitida: análogo sintético de la amilina que, al administrarse de manera subcutánea como tratamiento coadyuvante a

la insulina, favorece la pérdida de 2.2 kg en pacientes tratados (NE: 1++; GR: B).⁵⁴

- Fluoxetina: antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina que, a dosis de 60 mg al día, puede reducir el peso en 7.2 ± 4.6 kg con administración continua de seis meses (este efecto no se alcanza con periodos más largos) (NE:1+; GR: B).⁵⁵
- Bupropión: administrado a dosis de 400 mg al día, después de seis meses de tratamiento, demostró reducir 4.4 vs 2.8 kg con placebo (NE: 1+; GR: B).⁵⁶
- Fenpreorex: no hay suficientes estudios para recomendar su administración con seguridad (NE: 3; GR: C).⁵⁷
- Otros medicamentos en estudio, aún en fase de establecer su seguridad son:
- Naltrexona-SR 32 mg en combinación con bupropión-SR 360 mg.⁵⁸
- Agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón.⁵⁹

Recomendaciones del consenso de especialistas

La prescripción de medicamentos sólo está indicada en los casos especificados para tratar la obesidad; la metformina se recomienda en pacientes obesos con diabetes mellitus 2 y resistencia a la insulina en cualquiera de sus manifestaciones (GR: CGE). No existe un tratamiento de elección porque todo depende del apego al medicamento y de los cambios en el estilo de vida del paciente (GR: CGE). Si en cuatro semanas no se alcanzan las metas, no habrá beneficio con el medicamento y deberá discontinuarse (GR: CGE).

Tratamiento quirúrgico

La cirugía bariátrica está indicada en adultos con $IMC \geq 40$ o ≥ 35 kg/m² con comorbilidades y compromiso personal de disminuir de peso, con

fracaso del tratamiento médico y psicológico, edad menor a 60 años, sin contraindicaciones psiquiátricas y dispuesto a seguir los protocolos nutricionales, de ejercicio, médicos y de laboratorio (NE: IIa GR: A).²⁵

Para el tratamiento de la obesidad existen distintas técnicas quirúrgicas que son la última opción luego del fracaso de otras y siempre deben individualizarse, dependiendo de las comorbilidades y la posibilidad de apego al tratamiento posquirúrgico (Cuadro 1).

Las cirugías más aceptadas por su eficacia y seguridad son: la derivación gástrica laparoscópica en Y de Roux, la gastrectomía laparoscópica en manga, la banda gástrica ajustable y la derivación biliopancreática con *switch* duodenal (NE: 2++).⁶¹

La derivación gástrica laparoscópica en Y de Roux es un procedimiento mixto que actúa de manera restrictiva al manipular el volumen funcional del estómago, lo que limita el consumo

Cuadro 1. Clasificación del tipo de cirugía por mecanismo de pérdida de peso y porcentaje de reducción ponderal (NE: 2++)⁶⁰

Mecanismo	Tipos de cirugía	Porcentaje de pérdida de exceso de peso
Restrictivas	Banda gástrica ajustable	50-60
	Gastrectomía en manga	33-83
	Gastroplastia vertical con banda	63-70
Malabsortivas	Derivación yeyuno-ileal	60-70
Mixtas	Derivación gástrica en Y de Roux	70-80
	Derivación biliopancreática- <i>switch</i> duodenal	77-88
Endoscópicos	Balón intragástrico	27-48
Otros	Marcapaso gástrico	40

Creación original y propia con base en datos previos obtenidos de la referencia 60.



oral y tiene un efecto adicional malabsortivo que limita la digestión al cambiar la ruta de absorción de nutrientes con una eficacia de 60 a 70% de pérdida del exceso de peso en cinco años. Con el procedimiento se altera positivamente la regulación de las hormonas entéricas que inducen una pérdida de peso y homeostasia glucémica (NE: 2++).⁶¹ La complicación temprana más importante y potencialmente mortal es la fuga de contenido gástrico por dehiscencia, con incidencia de 0.4 a 5%; las complicaciones tardías más importantes son la necesidad de dilatación por estenosis de la anastomosis y la aparición de hernias internas. La tasa de mortalidad es baja (0.2 a 0.5%) (NE: 2++).⁶¹

La banda gástrica ajustable es un procedimiento puramente restrictivo, con eficacia de 45 a 48% a cinco años de uso. En un estudio se demostró una resolución de 56% de la diabetes mellitus. Es el procedimiento más seguro; sin embargo, tiene incidencia de complicaciones tardías de 11% que ameritan reintervenciones (NE: 2++).⁶¹

La gastrectomía en manga es un procedimiento restrictivo con tasas de respuesta muy variables en los pacientes por escasez de estandarización pero, de manera general, con una respuesta superior a 50% (NE: 2++).⁶¹

La derivación biliopancreática con *switch* duodenal es un mecanismo dual con el porcentaje más alto de respuesta en la reducción ponderal en 70% de los pacientes; sin embargo, es el procedimiento con la mayor incidencia de mortalidad y complicaciones (NE: 2++).⁶¹

Recomendaciones del consenso de especialistas

El tratamiento quirúrgico de la obesidad está indicado en pacientes resistentes a las medidas conservadoras; la variedad del procedimiento se determina de acuerdo con las condiciones clínicas del paciente porque los riesgos de la

obesidad son mayores que los eventos posquirúrgicos. Cada procedimiento debe individualizarse y ser la última alternativa de tratamiento del paciente obeso (GR: CGE). Los procedimientos quirúrgicos sugeridos son la manga gástrica, en la que hay preservación del antro y la pérdida de peso es de 22 a 42% a seis meses y la derivación gástrica, en especial en pacientes con síndrome metabólico (GR: CGE). Se considera éxito terapéutico cuando se alcanza 50% de éxito de la meta establecida de pérdida del excedente de peso en el primer año y que el paciente se apegue a medidas de sostén (GR: CGE). Entre las principales complicaciones a valorar a largo plazo están la deficiencia nutricional, la formación de litos y las complicaciones neurológicas y psiquiátricas (GR: CGE).

Diagnóstico y tratamiento de las afecciones coexistentes

Las principales complicaciones de la obesidad se citan en el Cuadro 2.

Complicaciones

Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS)

La obesidad es el factor más importante de riesgo de apnea obstructiva del sueño (85 a 90% de los pacientes con obesidad) (NE: 2++).⁶²⁻⁶⁵ El incremento de 10% del peso corporal aumenta seis veces más el riesgo de síndrome de apnea obstructiva del sueño (NE: 2++).⁶²⁻⁶⁵ La obstrucción de la vía aérea superior es el mayor contribuyente de esta afección (NE: 2++)⁶²⁻⁶⁵ porque se produce por el colapso de la faringe por la acumulación de grasa a su alrededor (NE: 2++);⁶²⁻⁶⁵ también se asocia con disminución de la actividad neuromuscular durante el sueño (NE: 2++).⁶²⁻⁶⁵

Una pérdida moderada de peso (10% del peso inicial) disminuye los síntomas del síndrome de apnea obstructiva del sueño (NE: 2++ GR: B).^{66,67}

Cuadro 2. Esquema jerárquico del riesgo relativo de complicaciones metabólicas y cáncer en el paciente obeso

Riesgo relativo	Complicaciones metabólicas
Riesgo mayor (RR>3)	Diabetes mellitus tipo 2 (80 a 90%) Enfermedad hipertensiva (55%) Dislipidemia Enfermedad vesicular (RR:6 si >50% peso ideal) Resistencia a la insulina Esteatohepatitis (37%) y esteatosis (91%)
Riesgo moderado (RR 2 a 3)	Enfermedad coronaria (35%) Enfermedad vascular cerebral Hiperuricemia-gota
Riesgo menor (RR 1 a 2)	Cáncer de colon, rectal, de páncreas, vesicular, prostático, esofágico y renal

Síndrome de hipoventilación por obesidad

Durante el estado de vigilia algunos pacientes obesos tienen hiperventilación alveolar ($[PaCO_2] > 45$ mmHg) no atribuida a enfermedad pulmonar, restricción del esqueleto, debilidad neuromuscular, hipotiroidismo o enfermedad pleural (NE: 2++).^{62,68,69} Estos pacientes tienen hipoventilación crónica. Las manifestaciones clínicas consisten en: somnolencia diurna, ronquidos fuertes, asfixia durante el sueño, fatiga, dificultad para concentrarse, orofaringe pequeña y cuello grueso (NE: 2+, GR: B).^{68,70}

Síndrome metabólico

La obesidad se asocia con incremento en la incidencia de diabetes mellitus 2, cáncer y enfermedades cardiovasculares (NE: 1+ GR: A).⁷¹ Las personas obesas tienen tasas más altas de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus 2, hipertensión arterial, dislipidemia y cardiopatía coronaria, entre otros padecimientos, lo que afecta la calidad y disminuye en 5 a 10 años la esperanza de vida (NE: 1++ GR: A).^{72,73}

Una pérdida sostenida de peso (5 a 10 kg) en pacientes con obesidad se asocia con reducción de las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad, colesterol total y triglicéridos e incremento de las lipoproteínas HDL (NE: 1+ GR: A),⁷⁴ mejor tolerancia a la glucosa y disminución de la resistencia a la insulina (NE: 1++ GR: A).^{72,73} En sujetos con diabetes, la pérdida de 5% del peso corporal disminuye la resistencia a la insulina, la glucemia y la presión arterial y mejora el perfil lipídico (NE: 1++ GR: A).^{72,73}

Hipertensión arterial

La presión arterial se eleva frecuentemente en los sujetos obesos. El estudio Framingham demostró que el exceso de peso corporal causa 26% de los casos de hipertensión en los hombres (NE: 1++ GR: A).⁷⁵⁻⁷⁹ Por cada kg de peso perdido, disminuye la presión arterial sistólica y diastólica 1 mmHg (NE: 1++ GR: A).⁷⁵⁻⁷⁹

Insuficiencia cardiaca congestiva

El riesgo de padecer insuficiencia cardiaca es dos veces mayor en sujetos obesos; de hecho, por cada incremento de 1 kg/m² del índice de masa corporal, el riesgo de insuficiencia cardiaca aumenta 5% en hombres y 7% en mujeres (NE: 2++; GR: B).^{80,81} Hasta 11% de los casos de insuficiencia cardiaca en hombres y 14% en mujeres puede atribuirse a la obesidad por sí sola (NE: 2++; GR: B).^{80,81}

En los pacientes con obesidad, la cardiomiopatía se atribuye a sobrecarga crónica de volumen y se caracteriza por la dilatación del ventrículo izquierdo, incremento del estrés de la pared ventricular e hipertrofia compensatoria del mismo (NE: 2++; GR: B).^{80,81} Por tal motivo, es recomendable realizar un ecocardiograma como parte del estudio inicial del paciente obeso con datos de insuficiencia cardiaca (NE: 2++; GR: B).^{80,81}



Gastrointestinales

En este rubro se encuentran la enfermedad por reflujo gastroesofágico (NE: 1+++ GR: B)⁸² y el hígado graso. Está comprobado que la pérdida de peso de aproximadamente 10% se asocia con mejoría en los parámetros bioquímicos, tamaño del hígado y su contenido graso (NE: 1+++ GR: A).⁸³

Musculoesqueléticas

Los pacientes obesos tienen con mayor frecuencia osteoartritis (OA) que afecta de manera predominante las rodillas y los tobillos, como consecuencia del traumatismo que ocasiona el exceso de peso corporal. El hecho de que haya osteoartritis en articulaciones que no soportan peso sugiere que hay componentes de la obesidad que alteran el cartílago y el metabolismo óseo independientemente de la carga del peso (NE: 2++; GR: B).⁸⁴⁻⁸⁶ Un índice de masa corporal >26 incrementa el riesgo de osteoartritis hasta 18 veces (NE: 2++; GR: B).⁸³⁻⁸⁵ En contraste, el descenso en el índice de masa corporal de 2 o más kg/m² reduce el riesgo de osteoartritis en 50% (NE: 2++; GR: B).⁸⁴⁻⁸⁶

Cáncer

En diversos estudios se ha estimado que el sobrepeso y obesidad son responsables de 20% de los casos de neoplasias (NE: 2++ GR: B);^{87,88} sin embargo, ciertas neoplasias se observan con predominio de incidencia por sexo. En los varones son más frecuentes las neoplasias de próstata, recto y colon, mientras que en las mujeres obesas hay mayor incidencia de cáncer de mama (sólo en mujeres posmenopáusicas), endometrio y vesícula biliar (NE: 1++ GR: A).^{89,90} Cuadro 2

Otras neoplasias asociadas son: leucemia, páncreas, esófago, ovario y células renales (NE: 1+++ GR: B) (Cuadro 2).⁸⁹ Existen diversos me-

canismos potenciales que se asocian entre la obesidad y el cáncer (NE: 1+ GR: B) como son:⁸⁸

- Concentraciones en el límite superior normal o altas de insulina, péptido C e IGF-1.
- La sobreutilización de glucosa a través de la glucólisis anaerobia así como por la sobreexpresión de transportadores de glucosa, como el GLUT1, GLUT3 y GLUT4.
- El incremento en la cantidad de estrógenos endógenos por aumento en la actividad de la aromatasas generada por los adipocitos, la que genera múltiples mediadores proinflamatorios como TNF- α , IL-1 β , prostaglandina E₂ y ciclooxigenasa 2 e inhibe a la proteína cinasa activada por AMP (AMPK).
- La dislipidemia también se considera un factor promotor del cáncer.
- Estado inflamatorio crónico *per se* de la obesidad: aumento en la IL-6 que se asocia con la patogénesis de cáncer hepatocelular, ovárico, prostático y de mama; el TNF- α , cuyo incremento se asocia con neoplasias más agresivas de cáncer de próstata y mama. Asimismo, las adipocinas como la leptina y la adiponectina se han asociado con incremento en el riesgo de cáncer de colon.

Prevención primaria y secundaria

El consenso de especialistas declaró que es urgente contar con leyes y reglamentos que protejan al consumidor en contra de campañas de publicidad engañosa; además, deben promoverse buenos hábitos de alimentación, como (GR: CGE):

- Involucrar a todos los actores sociales que puedan contribuir al control de este problema.

- Etiquetado de los alimentos y capacitación en la interpretación de la información nutricional de los mismos.
- Intervención familiar en buenos hábitos alimentarios.
- Creación en los centros de salud de primer nivel de grupos multidisciplinarios que incluyan: médico, enfermera, psicólogo y nutriólogo.
- Mejorar la educación nutricional basada en el plato del bien comer.
- Establecer programas en escuelas de medicina donde se haga una capacitación integral del médico en formación en aspectos de nutrición adecuada, programas de actividad física y seguimiento del paciente con obesidad.
- Impulsar la legislación que favorezca el etiquetado e interpretación nutrimental de los alimentos y que proteja de la publicidad engañosa, azúcar en bebidas y comida chatarra en las escuelas.

CONCLUSIONES

La obesidad es una enfermedad de origen multifactorial, con asociaciones genéticas, pre y posnatales y ambientales, que ha incrementado su prevalencia por la transición alimentaria que implican el sedentarismo, el aumento en la ingestión de aceites vegetales, edulcorantes, productos animales y de alimentos procesados de menor calidad, así como la disminución en el consumo de verduras.

Los componentes de una adecuada valoración diagnóstica implican el índice de masa corporal, la circunferencia abdominal, una adecuada valoración nutricional y psicológica, así como la detección de las enfermedades concomitantes mediante la práctica de un hemograma, perfil lipídico, pruebas de función hepática, glucosa sérica, ácido úrico, creatinina sérica y examen general de orina.

El tratamiento integral para mantener la pérdida de peso debe incluir la combinación de alimentos bajos en calorías, educación nutricional, actividad física y terapia conductual. La inclusión de fármacos debe asociarse con un estilo de vida saludable. La cirugía bariátrica está indicada en adultos con índice de masa corporal ≥ 40 o ≥ 35 kg/m² con comorbilidades, con fracaso del tratamiento médico y psicológico, con edad menor a 60 años y sin contraindicaciones psiquiátricas. Asimismo, se deben seguir los protocolos nutricionales, de ejercicio, médicos y de laboratorio para poder abatir los costos en atención a la salud, reducir los riesgos relacionados con la obesidad y mejorar la calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. 2ª ed. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública 2013.
2. Barquera S, Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Pedroza-Tobías A, Rivera-Dommarco JA. Prevalencia de obesidad en adultos mexicanos, ENSANUT 2012. Salud Pública Mex 2013;55:151-160.
3. Rtveldzde K, Marsh T, Barquera S, et al. Obesity prevalence in Mexico: impact on health and economic burden. Public Health Nutrition 2013;1:7.
4. Hernández M, Ruiz V. Obesidad, una epidemia mundial. Implicaciones de la genética. Rev Cubana Invest Bioméd 2007;26:1-10.
5. McCarthy MI, Feero WG, Guttmacher AE. Genomics, type 2 diabetes and obesity. N Engl J Med 2010;363:2339-2350.
6. López-Alarcón MG, Rodríguez-Cruz M. Epidemiología y genética del sobrepeso y la obesidad. Perspectiva en México en el contexto mundial. Bol Med Hosp Infant Méx 2008;65:421-430.
7. LeBlanc ES, O'Connor E, Whitlock EP, Patnode CD, Kapka T. Screening for and management of obesity and overweight in adults. Evidence Report No. 89 AHRQ 2011.
8. Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. Am J Epidem 2005;162:397-403.
9. Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. JAMA 2003;289:1785-1791.



10. Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Global nutrition transition: the pandemic of obesity in developing countries. *Nutr Rev* 2012;70:3-21.
11. Rivera J, Muñoz-Hernández O, Rosas M. Consumo de bebidas para una vida saludable: Recomendaciones para la población mexicana. *Am J Clin Nutr* 2006;83:529-542.
12. Barrera C, Ávila J, Cano E. Guía de práctica clínica para prevención, diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y la obesidad exógena. *Gac Méd Méx* 2010;146:397-407.
13. Norma Oficial Mexicana NOM-008-SSA3-2010 Para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad.
14. Barquera S, Campos-Nonato I, Rojas R, Rivera J. Obesidad en México: epidemiología y políticas de salud para su control y prevención. *Gac Méd Méx* 2010;146:397-407.
15. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Grundy SM. The IDF consensus worldwide definition of metabolic syndrome. *International Diabetes Federation* 2006:1-23.
16. Waumsley J, Atter N, Boyle S, Buckroyd J, et al. Obesity in the UK: a psychological perspective. *Obesity Working Group* 2011. *Br Psychol Soc* 2011:1-84.
17. Barrera-Cruz A, Ávila-Jiménez L, Cano-Pérez E, Molina-Ayala MA, et al. Guía de práctica clínica. Prevención, diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y la obesidad exógena. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2013;51:344-357.
18. Lin HY, Huang CK, Tai CM, Lin HY, et al. Psychiatric disorders of patients seeking obesity treatment. *BMC Psychiatry* 2013;13:1.
19. Ríos-Martínez BP, Rangel-Rodríguez G, Pedraza-Moctezuma LG. How do the obese persons perceive their overall health? *Rev Med Inst Mex Seg Soc* 2013;51:390-395.
20. Bray GA. Obesity is a chronic, relapsing neurochemical disease. *Int J Obes* 2004;28:34-38.
21. LeBlanc ES, O'Connor E, Whitlock EP, Patnode CD, Kapka T. Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:434-447.
22. Intervenciones de cambio en el comportamiento de los profesionales de la salud y la organización de la atención para promover la reducción de peso en adultos con sobrepeso y obesos (Revisión Cochrane traducida). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010 Issue 12. Art. No.: CD000984. DOI: 10.1002/14651858.CD000984.
23. Naci H, Ioannidis John P. Comparative effectiveness of exercise and drug interventions on mortality outcomes: metaepidemiological study. *BMJ* 2013;347:1-14.
24. Kushner RF, Sorensen KW. Lifestyle medicine: the future of chronic disease management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20:389-395.
25. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2013;1-70.
26. Appel LJ, Clark JM, Yeh HC, et al. Comparative effectiveness of weight-loss interventions in clinical practice. *N Engl J Med* 2011;365:1959-1968.
27. O'Rourke P, Kenardy J. Psychological interventions for overweight or obesity. *Cochrane Database of Systematic Review* 2005;2:CD003818.
28. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, et al. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41:459-471.
29. Arrizabalaga JJ, Calañas-Continente A, Vidal J, Masmiquel L, et al. Guía de práctica clínica para el manejo del sobrepeso y la obesidad en personas adultas. *Endocrinol Nutr* 2003;50:1-38.
30. Cho S-H, Lee J-S, Thabane L, Lee J. Acupuncture for obesity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes* 2009;33:183-196.
31. Lacey JM, Tershakovec AM, Foster GD. Acupuncture for the treatment of obesity: a review of the evidence. *Int J Obes* 2003;27:419-427.
32. Lira-García C, Souto-Gallardo M, Bacardí-Gascón M, Jiménez-Cruz A. Revisión de la efectividad de los ingredientes de productos alternativos para la pérdida de peso. *Rev Salud Púb* 2008;10:818-830.
33. Pi-Sunyer FX, Becker DM, Bouchard C, Carleton RA, et al. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;98:1-228.
34. Kushner RF. Weight loss strategies for treatment of obesity. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56:465-472.
35. Yumuk V, Frühbeck G, Oppert JM, Woodward E, Toplak H. An EASO position statement on multidisciplinary obesity management in adults. *Obes Facts* 2014;7:96-101.
36. Fitch A, Everling L, Fox C, Goldberg J, et al. Institute for clinical systems improvement. Prevention and management of obesity for adults 2013.
37. Prevención, diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y la obesidad exógena. Guía de práctica clínica 2011. Catálogo maestro de guías de práctica clínica: IMSS-046-08.
38. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA* 2014;311:74-86.
39. Kelly EM, Tungol AA, Wesolowicz LA. Formulary management of 2 new agents: lorcaserin and phentermine/topiramate for weight loss. *J Manag Care Pharm* 2013;19:642-654.
40. Bray GA, Ryan DH. Medical therapy for the patient with obesity. *Circulation* 2012;125:1695-1703.
41. Haddock CK, Poston WS, Dill PL, Foreyt JP, Ericsson M. Pharmacotherapy for obesity: a quantitative analysis of four decades of published randomized clinical trials. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:262-273.

42. Munro JF, MacCuish AD, Wilson EM, Duncan LJ. Comparison of continuous and intermittent anorectic therapy in obesity. *Br Med J* 1968;1:352-354.
43. Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, Bard JM, et al. The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. BIGPRO Study Group. *Diabetes Care* 1996;19:920-926.
44. Chou KH, von Eye Corleta H, Capp E, Spritzer PM. Clinical, metabolic and endocrine parameters in response to metformin in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind and placebo-controlled trial. *Horm Metab Res* 2003;35:86-91.
45. Diabetes Prevention Program Research Group, Crandall J, Schade D, Ma Y, et al. The influence of age on the effects of lifestyle modification and metformin in prevention of diabetes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:1075-1081.
46. Maayan L, Vakhrusheva J, Correll CU. Effectiveness of medications used to attenuate antipsychotic-related weight gain and metabolic abnormalities: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:1520-1530.
47. Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA, Reasner CA, Mills DJ. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin* 2004;20:565-572.
48. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, Peterson CA, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:330-342.
49. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:1341-1352.
50. Montastruc G, Favreliere S, Sommet A, Pathak A, et al. Drugs and dilated cardiomyopathies: A case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69:287-294.
51. Yoshida T, Umekawa T, Wakabayashi Y, et al. Anti-obesity and anti-diabetic effects of mazindol in yellow KK mice: its activating effect on brown adipose tissue thermogenesis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996;23:476-482.
52. Morin R, Lonngi G, Alcaraz R, Rosas DE. Comparación de dos formulaciones de d-norpseudoefedrina y placebo en pacientes obesos tratados durante seis meses. *Med Int Mex* 2001;17:260-271.
53. Gadde KM, Franciscy DM, Wagner HR, Krishnan KR. Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:1820-1825.
54. Singh-Franco D, Perez A, Harrington C. The effect of pramlintide acetate on glycemic control and weight in patients with type 2 diabetes mellitus and in obese patients without diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:169-180.
55. Goldstein DJ, Rampey AH Jr, Enas GG, et al. Fluoxetine: a randomized clinical trial in the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994;18:129-135.
56. Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005;142:532-546.
57. da Silva C, dos Santos J, Satie Takahashi C. An evaluation of the genotoxic and cytotoxic effects of the anti obesity drugs sibutramine and fenproporex. *Hum Exp Toxicol* 2010;29:187-197.
58. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:110-120.
59. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes* 2012;36:843-854.
60. Lim RB, Blackburn GL, Jones DB. Benchmarking best practices in weight loss surgery. *Curr Probl Surg* 2010;47:79-174.
61. Vu L, Switzer NJ, De Gara C, Karmali S. Surgical Interventions for obesity and metabolic disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:239-246.
62. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-1235.
63. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284:3015-3021.
64. Horner RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, Shea SA, et al. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnoea and weight matched controls. *Eur Respir J* 1989;2:613-622.
65. Sebastian JC. Respiratory physiology and pulmonary complications in obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:157-161.
66. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009;5:263-276.
67. Tuomilehto HP, Seppä JM, Partinen MM, Peltonen M, et al. Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:320-327.
68. Mokhlesi B, Kryger MH, Grunstein RR. Assessment and management of patients with obesity hypoventilation syndrome. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:218-225.
69. Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, Fedorowicz A, et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *Am J Med* 2004;116:1-7.
70. Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respir Care* 2010;55:1363-1365.



71. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N Engl J Med* 1999;341:1097-1105.
72. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. *Diabetes Care* 2002;25:2165-2171.
73. Standards of medical care in diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014;37:14-80.
74. Johnson WD, Brashear MM, Gupta AK, Rood JC, Ryan DH. Incremental weight loss improves cardiometabolic risk in extremely obese adults. *Am J Med* 2011;124:931-938.
75. Alpert MA, Hashimi MW. Obesity and the heart. *Am J Med Sci* 1993;306:117-123.
76. Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, et al. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998;128:81-88.
77. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk; the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002;162:1867-1872.
78. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878-884.
79. Modan M, Almog S, Fuchs Z, Chetrit A, et al. Obesity, glucose intolerance, hyperinsulinemia and response to antihypertensive drugs. *Hypertension* 1991;17:565-573.
80. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305-313.
81. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci* 2001;321:225-236.
82. Fock KM, Khoo J. Diet and exercise in management of obesity and overweight. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:59-63.
83. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55:2005-2023.
84. Hart DJ, Spector TD. The relationship of obesity, fat distribution and osteoarthritis in women in the general population: The Chingford Study. *J Rheumatol* 1993;20:331-336.
85. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1992;116:535-539.
86. Liel Y, Edwards J, Shary J, Spicer KM, et al. The effects of race and body habitus on bone mineral density of the radius, hip, and spine in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:1247-1250.
87. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-1638.
88. Gallagher EJ, LeRoith D. Epidemiology and molecular mechanism tying obesity, diabetes and the metabolic syndrome with cancer. *Diabetes Care* 2013;36:233-239.
89. Thomson CA, Stopeck AT, Bea JW, Cussler E, et al. Changes in body weight and metabolic indexes in overweight breast cancer survivors enrolled in a randomized trial of low-fat vs reduced carbohydrate diets. *Nutr Cancer* 2010; 62:1142-1152.
90. Dow CA, Thomson CA, Flatt SW, Sherwood NE, et al. Predictors of improvement in cardiometabolic risk factors with weight loss in women. *J Am Heart Assoc* 2013;2:000152.



Metástasis cutáneas

RESUMEN

Las metástasis cutáneas de tumores primarios de órgano sólido son un evento raro en la práctica diaria dermatológica, su incidencia varía de 0.7 a 9% de pacientes con cáncer; su significación clínica resulta de que es un indicador de estadio avanzado de la enfermedad o ser el primer signo de recidiva posterior al tratamiento. Cualquier tumor tiene la capacidad de dar metástasis a piel. La mayor parte ocurre en forma subsecuente al diagnóstico del tumor primario, se considera una manifestación tardía de la enfermedad diseminada; con menor frecuencia ocurren de manera coincidente y sólo en 2 a 3% de los casos preceden al diagnóstico de cáncer de órgano sólido. El papel del dermatólogo para un paciente con metástasis cutáneas de un cáncer interno desconocido es muy importante, porque podría ser el primer médico en diagnosticar el tumor primario.

Palabras clave: metastasis cutáneas, inmunohistoquímica, metástasis a piel.

Silvia Méndez-Flores
Michelle Gatica-Torres
Aline Zamora-González
Judith Domínguez-Cherit

Departamento de Dermatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Cutaneous metastases

ABSTRACT

Cutaneous metastases from primary tumors of solid organ are a rare event in daily practice of dermatology, its incidence is of 0.7 to 9% of patients with cancer; their clinical significance lies in it is an indicator of advanced disease stage, or the first sign of recurrence. Any tumor has the ability to skin metastasis. Skin metastasis may be the first clinical finding, or a sign of recurrence or end-stage disease. The role of the dermatologist for a patient with skin metastases of an unknown internal cancer is very important, since it might be the first physician to make the diagnosis of the primary tumor.

Key words: cutaneous metastasis, immunohistochemistry, skin metastasis.

Recibido: 8 de enero 2015

Aceptado: 10 de abril 2015

Correspondencia: Dra. Silvia Méndez Flores
Departamento de Dermatología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga 15
14000 México, DF
silvia_mendezflores@live.com.mx

Este artículo debe citarse como
Méndez-Flores S, Gatica-Torres M, Zamora-González A, Domínguez-Cherit J. Metástasis cutáneas. Med Int Méx 2015;31:434-440.



ANTECEDENTES

Las metástasis cutáneas se definen como la invasión a piel de células tumorales procedentes de neoplasias de otros órganos o tejidos. Se ha reportado que 10% de las neoplasias de órganos sólidos producen metástasis a piel y su frecuencia se ha incrementado debido al aumento en la supervivencia de los pacientes que tienen mejores alternativas terapéuticas, así como al incremento en la vida media de la población en general.^{3,4}

Afectan a 0.7-0.9% de los pacientes con cáncer de órgano sólido.⁵ Pueden ser la primera manifestación de malignidad de un órgano interno.⁶

La frecuencia de los carcinomas primarios que dan metástasis a piel varía en cada sexo. En las mujeres son principalmente por cáncer de mama (69%), de intestino grueso (9%), melanoma (5%), cáncer de pulmón (4%) y ovario (4%); mientras que en el hombre son por cáncer de pulmón (24%), de intestino grueso (19%), melanoma (13%), carcinoma epidermoide de la cavidad oral (12%), de riñón (6%), de esófago (3%) y sarcoma (3%).⁴

En general, las metástasis cutáneas aparecen durante el curso evolutivo de una neoplasia diagnosticada, pero a veces pueden constituir el primer signo de aparición, cuando el tumor primario procede principalmente del pulmón, ovario o riñón. Las metástasis cutáneas pueden ser el signo de manifestación de un tumor maligno de base en 0.6 a 8% de los pacientes.^{3,4}

Fisiopatología

El mecanismo para que se produzca una metástasis cutánea consta de varios pasos o etapas:⁷

1. Desprendimiento del tumor primario.

2. Invasión de la célula neoplásica dentro del vaso.
3. Paso a través del sistema circulatorio sanguíneo, linfático o ambos.
4. Detención en un vaso del lecho receptor.
5. Extravasación a través de la pared del vaso e invasión del lecho del tejido receptor.
6. Proliferación dentro del tejido.

Cuadro clínico

Las metástasis cutáneas pueden ser únicas o múltiples, asintomáticas o asociadas con dolor y disestesias, y habitualmente de crecimiento rápido. La manifestación clínica más frecuente es como nódulos que en términos histológicos se encuentran en la dermis o el tejido celular subcutáneo sin dañar la epidermis; sin embargo, también pueden imitar una dermatosis inflamatoria (máculas, placas infiltradas o lesiones papulo-escamosas).⁸

Las metástasis cutáneas pueden aparecer también sobre otras erupciones cutáneas, cicatrices quirúrgicas o zonas de radioterapia previa por implantación directa.

Se han reportado manifestaciones específicas de acuerdo con el tumor primario; por ejemplo, en cáncer de mama son más características las máculas o placas eritematosas de aspecto inflamatorio, que semejan celulitis; mientras que las metástasis de carcinomas renales pueden semejar sarcoma de Kaposi o granuloma piógeno.

Identificación por localización de las metástasis cutáneas

En general, la piel cabelluda, el abdomen y la pared torácica son los sitios de mayor frecuencia de las metástasis.

Las metástasis en el abdomen y la zona perianal con mayor frecuencia son secundarias a carci-

noma colorrectal en ambos sexos. En la piel cabelluda, en hombres los carcinomas primarios proceden del riñón o el pulmón, mientras que en mujeres la afección más frecuente es el cáncer de mama. Las metástasis faciales generalmente proceden de carcinomas de la cavidad oral, pulmón y mama en ambos géneros. Las metástasis en las extremidades superiores son raras y generalmente son un hallazgo tardío.⁹

Metástasis de cáncer de mama

El cáncer de mama da lesiones cutáneas en 24% de los pacientes. Pueden aparecer a nivel local (86%), distal (14%) o raramente diseminadas. La localización más frecuente es en el tórax anterior, por extensión directa o por diseminación linfática.¹⁰

El daño cutáneo extenso de metástasis de cáncer de mama puede simular celulitis (carcinoma erisipeloide), pero se han descrito varios tipos clínico-patológicos, entre ellos se encuentran los siguientes:

Carcinoma metastásico inflamatorio: placa eritematosa con un borde activo periférico que semeja erisipela, afecta el tórax anterior y suele ser asintomático (Figura 1).

Carcinoma metastásico en coraza: placa esclerodermiforme, indurada, difusa, mal delimitada, que da el aspecto de morfea (Figura 2).

Carcinoma metastásico telangiectásico: placa con pápulas violáceas y telangiectasias que semejan un linfangioma circunscrito.

Carcinoma nodular metastásico: puede ser como nódulo único o múltiples nódulos (Figura 3).

Alopecia metastásica: áreas circulares de alopecia que semejan alopecia cicatricial o con menor frecuencia imágenes de alopecia areata en parches.



Figura 1. Carcinoma metastásico inflamatorio: placa eritematosa con un borde activo periférico que semeja erisipela.



Figura 2. Carcinoma metastásico en coraza: placa esclerodermiforme, indurada, difusa, mal delimitada, que da el aspecto de morfea.

Carcinoma de mama de los pliegues: placas que semejan intertrigo.

Carcinoma metastásico mamario en el párpado: nódulo indoloro en el párpado con una histología histiocitoide.



Figura 3. Carcinoma nodular metastásico.



Figura 4. Metástasis cutáneas de cáncer de colon.

De manera relevante, se ha informado modificación en el pronóstico de acuerdo con el tipo de manifestación, incluso entre los pacientes con cáncer de mama en estadio IV.¹¹

Metástasis de cáncer de pulmón

Es la causa más frecuente de metástasis cutáneas (3-9%) en el hombre y es el primer hallazgo de la neoplasia primaria incluso en 23% de los casos. Se localizan generalmente en la pared torácica y suelen manifestarse como nódulos únicos o múltiples que pueden adquirir una distribución zosteriforme.¹⁰

Metástasis de carcinoma colorrectal

En ambos géneros las metástasis colorrectales son las segundas en frecuencia. Por lo general, afectan la región abdomino-pélvica, aunque se han descrito en la piel cabelluda y la cara, y suelen aparecer tras el diagnóstico del primario. Con frecuencia aparecen sobre cicatrices. Pueden manifestarse como placas eritematoedematosas a nivel inguinal, o nódulos de aspecto vascular en la ingle y el escroto, en la piel cabelluda pueden simular quistes de inclusión (Figura 4).¹¹

Metástasis de carcinomas renales

El cáncer renal es el tipo de neoplasia que con mayor frecuencia condiciona metástasis cutáneas como primera manifestación. Puede producir metástasis tempranas o incluso 10 años después del tratamiento del tumor primario. Representa 7% de todas las causas de metástasis cutáneas, que son más frecuentes en la cabeza y el cuello. Aparecen como nódulos cutáneos únicos o múltiples bien delimitados, azulados, con vascularidad prominente (Figura 5).¹²

Diagnóstico e inmunohistoquímica

Las metástasis cutáneas a menudo exhiben patrones histológicos característicos del tumor primario causal subyacente. Los tumores se identificaron microscópicamente como depósito dérmico de células pleomórficas. Las figuras mitóticas son evidentes y las células neoplásicas pueden identificarse dentro de la luz vascular. Aunque las metástasis pueden estar compuestas por células que son más indiferenciadas que el tumor primario, un examen general cuidadoso revela pistas importantes. Por ejemplo, el melanoma se asocia con el pigmento en al menos algunas de las células neoplásicas en la



Figura 5. Metástasis a piel cabelluda de cáncer renal.

mayoría de los casos, el carcinoma de células escamosas se asocia con la formación de perlas de queratina, el cáncer de tiroides puede presentar cuerpos coloides, el cáncer de colon puede estar asociado con células mucinosas, y otros tumores pueden mostrar pistas reveladoras en cuanto a su origen.

Cuando nos enfrentamos a una posible metástasis, la comparación con el aspecto histológico de las neoplasias malignas previas suele ser uno de los primeros pasos que ayudan a identificar la fuente. Además, los estudios indican que la mayor parte de los cánceres metastásicos a la piel son adenocarcinomas.^{11,13}

Cuando los tumores son poco diferenciados o anaplásicos, la inmunohistoquímica puede ser útil. Los Cuadros 1 y 2 señalan las propiedades inmunohistoquímicas de algunos cánceres primarios y los estudios inmunohistoquímicos más detallados que se pueden realizar cuando los estudios de detección y correlación clínica no son fructíferos en la identificación de un tumor de origen.¹⁴⁻¹⁶

Tratamiento

Se recomienda la escisión quirúrgica de metástasis cuando sea factible y cuando esto disminuirá

de manera significativa la carga total del tumor o mejorará la calidad de vida. Los nuevos tratamientos han tenido un efecto en prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida en pacientes con cáncer metastásico. A menudo, el tratamiento del cáncer primario con un régimen exitoso disminuye las lesiones cutáneas.¹⁰

El criterio para iniciar tratamiento oncológico se basa en el estado general del paciente. Las tasas de respuestas globales no superan 30%. Las remisiones completas son inusuales y aun en los pacientes que responden no se incrementa la supervivencia. Es fundamental evaluar la eficacia del tratamiento a las seis a ocho semanas y, ante la inexistencia de una respuesta terapéutica, se deberá abandonar la quimioterapia e instaurar un tratamiento paliativo.

Pronóstico

Las metástasis cutáneas confieren un pronóstico grave, la mortalidad es superior a 70% en el primer año después del diagnóstico; diferentes estudios establecen una media de supervivencia de tres a seis meses, con escasas diferencias respecto a si las lesiones son únicas o múltiples.⁹

Los estudios mostraron una supervivencia media después de la metástasis cutánea de 6.5 meses. De acuerdo con el tumor primario se han reportado los siguientes datos: media de supervivencia de 18.5 meses en metástasis cutáneas de cáncer de próstata, 13.8 meses en primario de cáncer de mama, 8.8 meses en cáncer del tubo aerodigestivo, 4.7 meses en cáncer de esófago, 4.4 meses en cáncer colorrectal, 3.3 meses en cáncer pancreático, 2.9 meses en cáncer broncopulmonar, 1.2 meses en cáncer de estómago y menos de un mes en cáncer de hígado y vejiga.⁸⁻¹⁰

En relación con la localización, se establece una supervivencia media de 29 meses en pacientes

**Cuadro 1.** Marcadores inmunohistoquímicos de utilidad en los tumores que con más frecuencia producen metástasis cutáneas

Tumor primario	Marcadores inmunohistoquímicos
Mama	CK7 (+), CAM 5.2 (+), vimentina (-), TTF-1 (-), Ber-EP4 (+), WT-1 (-), DPC4 (-)
Adenocarcinoma de pulmón	CK7 (+), CAM 5.2 (+), CEA (+), Ber-EP4 (+), WT-1 (-), DPC4 (-)
Colorrectal	CK20 (+), CAM 5.2 (+), CK17 (-), CK19 (+), CEA (+), TTF-1 (-), Ber-EP4 (+), S100 (-), WT-1 (-), DPC4 (-)
Gástrico	CAM 5.2 (+), vimentina (-), TTF-1 (-), ER (-), Ber-EP4 (+), WT-1 (-), DPC4 (-)
Próstata	CK7 (-), CK20 (-), CAM 5.2 (+), CD5/6 (-), CK17 (-), CEA (-), vimentina (-), TTF-1 (-), ER (-), Ber-EP4 (+), S100 (-), WT-1 (-), DPC4 (-)
Páncreas	CK7 (+), CAM 5.2 (+), vimentina (-), TTF-1 (-), ER (-), Ber-EP4 (+), S100 (-), WT-1 (-), DPC4 (+)
Renal	CK7 (-), CK20 (-), CAM 5.2 (+), CEA (-), TTF-1 (-), Ca-125 (-), ER (-), CD10 (+), WT-1 (-), DPC4 (-)
Neuroendocrino	CK20 (-), CK5/6 (-), Ca-125 (-), ER (-), Ber-EP4 (-), WT-1 (-), DPC4 (-)
Carcinoma de células escamosas	CK7 (-), CK20 (-), CK5/6 (+), CK17 (+), TTF-1 (-), CA19.9 (-), Ca-125 (-), ER (-), Ber-EP4 (-), CD10 (-), S100 (-), WT-1 (-), DPC4 (-)

Cuadro 2. Perfil de CK7 y CK20 en metástasis de tumor primario desconocido

	CK20+	CK20-
CK7+	<ul style="list-style-type: none"> Colangiocarcinoma Adenocarcinoma gástrico Tumor mucinoso maligno de ovario Adenocarcinoma pancreático Carcinoma de células transicionales 	<ul style="list-style-type: none"> Carcinoma de mama ductal y lobular Mesotelioma maligno Adenocarcinoma endometrial Carcinoma seroso de ovario Adenocarcinoma de pulmón Carcinoma bronquioloalveolar
CK7-	<ul style="list-style-type: none"> Adenocarcinoma colorrectal Adenocarcinoma gástrico Carcinoma de células de Merkel 	<ul style="list-style-type: none"> Carcinoma hepatocelular Adenocarcinoma de próstata Carcinoma de células pequeñas de pulmón Cáncer de células renales Carcinoma epidermoide de esófago, pulmón y piel Cáncer papilar y folicular de tiroides

con metástasis locorregionales y de 15.5 meses en caso de metástasis a distancia, esto por el mecanismo fisiopatológico de la invasión.^{8,11}

CONCLUSIONES

Las metástasis cutáneas pueden ser el primer signo de metástasis tumorales. Cualquier cambio en la piel debe plantear la sospecha de metástasis en el contexto clínico correcto. La biopsia es obligatoria en pacientes con antecedente de cáncer o con alto riesgo de cáncer. Los métodos de inmunohistoquímica ayudan en el diagnós-

tico de los tumores primarios y en las opciones de tratamiento directo. El rápido reconocimiento de las metástasis cutáneas puede reducir la morbilidad y la mortalidad.

REFERENCIAS

1. Costache M, Simionescu O, Sajin M, Chefani A. Cutaneous metastases carcinoma. Case report and pathological considerations. Rom J Morphol Embryol 2007;48:177-180.
2. Kanitakis J. Cutaneous metastases of internal cancers. Presse Med 1993;22:631-636.
3. Schwartz R. Cutaneous metastatic disease. Part 1. J Am Acad Dermatol 1995;33:161-185.

4. Schwartz R. Cutaneous metastatic disease. Part 2. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:649-657.
5. Spencer PS, Helm TN. Skin metastases in cancer patients. *Cutis*. 1987;39:119-121.
6. Molina Garrido MJ, Guillén Ponce C, Soto Martínez JL, Martínez Y, et al. Cutaneous metastases of lung cancer. *Clin Transl Oncol* 2006;8:330-333.
7. Brownstein MH, Helwig EB. Metastatic tumor of the skin. *Cancer* 1972;29:1298-1307.
8. Sariya D, Ruth K, Adams-McDonnell R, Cusack C, et al. Clinicopathologic correlation of cutaneous metastases: Experience from a cancer center. *Arch Dermatol* 2007;143:613-620.
9. Gan EY, Chio MT, Tan WP. A retrospective review of cutaneous metastases at the National Skin Centre Singapore. *Australas J Dermatol*. 2014;[Epub ahead of print]
10. Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:228-236.
11. Hu SC, Chen GS, Lu YW, Wu CS, Lan CC. Cutaneous metastases from different internal malignancies: A clinical and prognostic appraisal. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:735-740.
12. Saeed S, Keehn CA, Morgan MB. Cutaneous metastasis: a clinical, pathological, and immunohistochemical appraisal. *J Cutan Pathol* 2004;31:419-430.
13. El Khoury J, Khalifeh I, Kibbi AG, Abbas O. Cutaneous metastasis: Clinicopathological study of 72 patients from a tertiary care center in Lebanon. *Int J Dermatol* 2013.
14. Park SY, Kim BH, Kim JH, Lee S, Kang GH. Panels of immunohistochemical markers help determine primary sites of metastatic adenocarcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1561-1567.
15. Bilalovic N, Sandstad B, Golouh R, Nesland JM, et al. CD10 protein expression in tumor and stromal cells of malignant melanoma is associated with tumor progression. *Mod Pathol* 2004;17:1251-1258.
16. Moskaluk CA, Zhang H, Powell SM, Cerilli LA, et al. Cdx2 protein expression in normal and malignant human tissues: An immunohistochemical survey using tissue microarrays. *Mod Pathol* 2003;16:913-919.



Comparación de la eficacia de los iDPP-4 actualmente disponibles y ventajas antihiper glucemiantes de linagliptina en pacientes con diabetes mellitus 2

Sergio Zúñiga-Guajardo¹
René Rodríguez-Gutiérrez²
Jorge Yamamoto-Cuevas³
Sonia Citlali Juárez-Comboni⁴

¹ Médico internista y endocrinólogo. Profesor de Medicina adscrito al servicio de Endocrinología del Hospital Universitario Dr. José E González, UANL. Endocrinólogo adscrito al Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas. Investigador del Sistema Nacional de Investigadores Nivel I.

² Médico residente de segundo año de Endocrinología. Hospital Universitario y Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León.

³ Médico endocrinólogo egresado del Hospital General de la Ciudad de México.

⁴ Médico internista y endocrinóloga egresada del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad en cuya etiopatogenia intervienen múltiples defectos, hecho que ha dado lugar a que continúen investigándose sustancias que sean capaces de corregir estos defectos y mejorar el control de la glucemia. A medida que transcurre el tiempo, la cronicidad de la diabetes mellitus tipo 2 se acompaña de la declinación progresiva en la función de la célula β y de la alteración del control de las células α en los islotes pancreáticos; en consecuencia, los fármacos convencionalmente prescritos para el tratamiento de los pacientes diabéticos pierden eficacia y exhiben gradualmente un amplio número de limitaciones, incluidos el aumento en el riesgo de episodios de hipoglucemia, efectos cada vez más prominentes en la ganancia de peso corporal y la inducción de eventos adversos de tipo gastrointestinal, edema e incluso insuficiencia cardíaca. El desarrollo de nuevos fármacos, entre los que se encuentran los inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4 (DPP-4), ha revolucionado durante la década actual el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, debido a que estos agentes son eficaces para disminuir la glucosa, de manera que es improbable que produzcan hipoglucemia y, en modelos animales, se ha demostrado que pueden evitar la declinación progresiva en la función de la célula β y preservar la capacidad secretora de insulina. Además, no elevan el riesgo de hipoglucemia o de incremento del peso corporal. Estas características hacen de los inhibidores de la DPP-4 agentes idóneos para el tratamiento a largo plazo de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En este artículo se analiza la eficacia para el control de la glucemia de estos nuevos agentes, ya sea en monoterapia o en distintas combinaciones terapéuticas. Asimismo, se evalúan la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad del inhibidor de la DPP-4 linagliptina, administrado en monoterapia o combinado con metformina, insulina, glitazonas o sulfonilureas.

Palabras clave: hemoglobina glucosilada, inhibidores de la DPP-4, linagliptina, metformina, tratamiento mediante incretinas.

Recibido: 19 de enero 2015

Aceptado: 14 de abril 2015

Correspondencia: Dr. Sergio Zúñiga Guajardo
Servicio de Endocrinología
Hospital Universitario Dr. José E González, UANL
Calz. Madero y Gonzalitos
64620 Monterrey, Nuevo León, México
sergiozungua@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Zúñiga-Guajardo S, Rodríguez-Gutiérrez R, Yamamoto-Cuevas J, Juárez-Comboni SC. Comparación de la eficacia de los iDPP-4 actualmente disponibles y ventajas antihiper glucemiantes de linagliptina en pacientes con diabetes mellitus 2. Med Int Méx 2015;31:441-453.

Comparison of the efficacy of DPP-4 inhibitors currently available and antihyperglycemic advantages of linagliptin in patients with diabetes mellitus type 2

ABSTRACT

Diabetes mellitus type 2 (DM2) is a disease whose pathogenesis involves multiple defects, a fact that has led to continue investigating drugs that may be able to correct these defects and improve glycemic control. As time, chronicity of diabetes mellitus type 2 is accompanied by a progressive decline in β cell function and disturbance in control of the α cells in pancreatic islets; accordingly, the drugs conventionally used to treat diabetic patients become less effective and exhibit gradually a large number of limitations, including the increased risk for hypoglycemia, increasingly prominent effects on body weight gain and the induction of gastrointestinal adverse events, edema and even heart failure. The development of new drugs, among which are inhibitors of the dipeptidyl peptidase type 4 (DPP-4) has revolutionized during the recent decade the treatment of type 2 diabetes, since these agents are effective in reducing glucose in a manner such that it is unlikely to produce hypoglycemia, and in animal models have been shown to prevent the progressive decline in β cell function and preserve insulin secretory capacity. Moreover, these drugs do not increase the risk for hypoglycemia nor body weight. These features make the DPP-4 suitable for long-term treatment of patients with diabetes mellitus type 2 agents. In this article efficacy for glycemic control of these new agents, either alone or in various therapeutic combinations, is analyzed. Furthermore, the efficacy, safety and tolerability of DPP-4 linagliptin, alone or in combination with metformin, insulin, sulfonylureas, glitazones are evaluated.

Key words: glycated hemoglobin, DPP-4, linagliptin, metformin, incretins treatment.

Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa tipo 4 (iDPP-4): mecanismo de acción general y principales efectos terapéuticos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Como respuesta a la ingestión de alimentos, el intestino libera dos hormonas llamadas incretinas: el péptido semejante a glucagón tipo 1

(GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP).¹

El GLP-1 y el GIP ejercen efectos importantes en la célula β para estimular la secreción de insulina dependiente de glucosa; asimismo, regulan la proliferación y la citoprotección de las células β . El GLP-1 (pero no el GIP) inhibe el vaciamiento



gástrico, la secreción de glucagón y la ingestión de alimentos, y sus efectos hipoglucemiantes están preservados en pacientes con diabetes mellitus 2.²

No obstante sus destacados efectos en la glucemia, el GLP-1 nativo no es por sí mismo un agente idóneo para el tratamiento de la diabetes mellitus 2, debido a que es rápidamente inactivado por la dipeptidilpeptidasa tipo 4 (DPP-4), enzima pleiotrópica que inactiva a una amplia variedad de péptidos que contienen prolina, alanina o serina, incluidos GLP-1 y GIP. Tal inactivación reduce la vida media ($t_{1/2}$) de GLP-1 a uno o dos minutos, y la de GIP a cinco a siete minutos.²⁻⁴

El mecanismo de acción de los inhibidores de la DPP-4 (iDPP-4 o gliptinas) consiste en evitar la inactivación de GLP-1 para, de ese modo, potenciar y prolongar los efectos de la liberación endógena de esta hormona, además de incrementar la exposición a ella y, por tanto, sus efectos en el islote pancreático. Como resultado del efecto inhibitor de tal enzima, los iDPP-4 han demostrado una notable eficacia antihiperglucemiante en modelos experimentales de diabetes y en pacientes con diabetes mellitus 2, en quienes mejoran sustancialmente el control glucémico en ayuno y posprandial.^{1-3,5}

La inhibición de la DPP-4 incrementa las concentraciones de GLP-1 a nivel fisiológico. Como se sabe, el GLP-1 es una hormona que estimula la liberación de insulina dependiente de la concentración de glucosa y, al haber mayor concentración de GLP-1 en el páncreas, se suprime la producción de glucagón, puede hacerse más lento el vaciamiento gástrico, disminuye la sensación de apetito y se favorece la preservación de la función de las células β pancreáticas en modelos animales, aunque ya hay en curso estudios que demuestran estos efectos en pacientes con

diabetes mellitus 2. Los efectos de la inhibición de la DPP-4 por parte de los iDPP-4 se resumen esquemáticamente en la Figura 1.^{2,3,6,7}

En cuanto a la seguridad, las principales ventajas de los iDPP-4 estriban en que su administración se relaciona con una incidencia muy baja de episodios de hipoglucemia, son muy bien tolerados y su efecto en el peso corporal es neutro. Además, en general, tienen una vida media ($t_{1/2}$) prolongada, lo que permite la dosificación única diaria. La excreción de los iDPP-4 es por vía renal, con excepción de la de linagliptina, que es por vía enterohepática; al tener una excreción no renal, la administración de linagliptina no requiere ajuste de dosis en pacientes con función renal disminuida.^{5,8-14}

iDPP-4

Con base en sus respectivas estructuras moleculares, los iDPP-4 pueden clasificarse en los que imitan a la molécula de DPP-4 (peptidomiméticos: vildagliptina y saxagliptina) y los que no la imitan (no peptidomiméticos: linagliptina, sitagliptina y alogliptina).¹⁵

Si bien todos son inhibidores reversibles y competitivos del sustrato de la DPP-4 y actúan extracelularmente, cada molécula tiene una afinidad distinta para ese sustrato. En general, los peptidomiméticos disponen de menor selectividad para la DPP-4, por lo que puede ser mayor la probabilidad de efectos alérgicos, por ejemplo reacciones dérmicas (Cuadro 1).^{15,16}

Otras características de los iDPP4 son:¹⁵

- La absorción por vía oral es excelente:
 - Vildagliptina 85%.
 - Sitagliptina 87%.
 - Saxagliptina 30%.
 - Alogliptina y linagliptina > 70%.

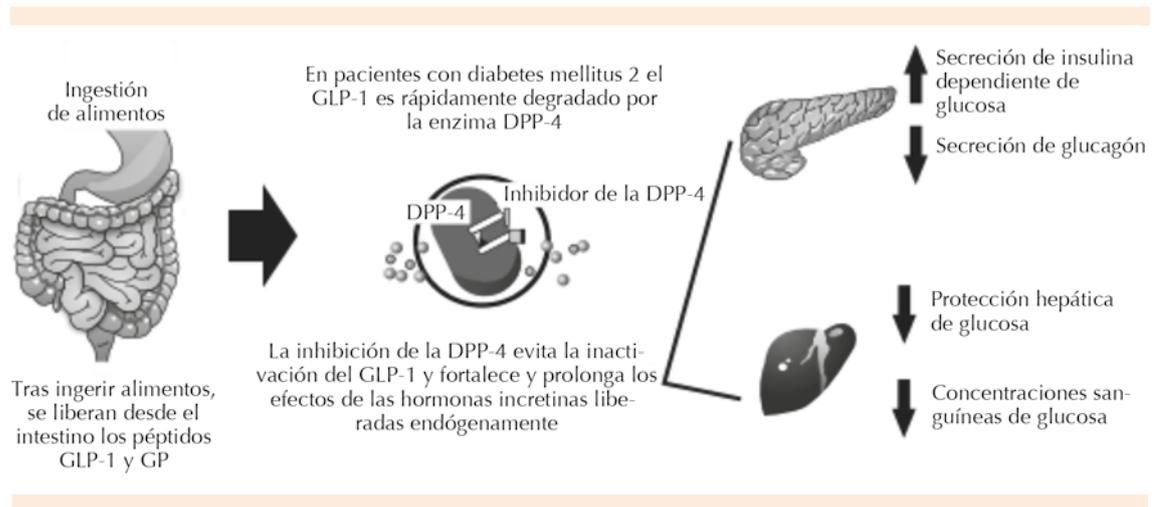


Figura 1. Efectos de la inhibición de la enzima dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4) por parte de los iDPP-4.^{2,3,6,7}

Cuadro 1. Selectividad *in vitro* de los distintos iDPP-4 para las dipeptidilpeptidasas de los tipos 4, 8 y 9^{15,16}

iDPP-4	Selectividad para la DPP-4	Selectividad para la DPP-8 (número de veces respecto de la selectividad para la DPP-4)	Selectividad para la DPP-9 (número de veces respecto de la selectividad para la DPP-4)
Sitagliptina	Alta	>2,660	>5,550
Vildagliptina	Moderada	270	32
Saxagliptina	Moderada	390	77
Alogliptina	Alta	>14,000	>14,000
Linagliptina	Moderada	40,000	>10,000

- Distribución:
 - Se distribuyen ampliamente en el organismo.
 - No cruzan la barrera hematoencefálica en gran medida.
 - Son capaces de cruzar la placenta libremente.
 - Sólo la vildagliptina atraviesa la membrana celular en muy baja cantidad.
 - La unión a proteínas es muy baja; sólo linagliptina se encuentra unida.

y alogliptina) interactúan de manera no covalente y extracelular con residuos en el sitio catalítico del sustrato de la DPP-4, por lo que su efecto inhibitorio es inmediato y particularmente potente, a diferencia de los peptidomiméticos, cuya acción requiere la formación de complejos inhibidores de la enzima covalentes y reversibles.¹⁵

Eficacia de linagliptina vs alogliptina vs saxagliptina vs sitagliptina vs vildagliptina, en monoterapia o en combinación con metformina, en pacientes con diabetes mellitus 2

Asimismo, el mecanismo de la inhibición de la DPP-4 es distinto entre uno y otro tipo de iDPP-4. Los no peptidomiméticos (linagliptina, sitagliptina

Los iDPP-4 están diseñados para potenciar los efectos de las incretinas y pueden administrarse por vía oral sin necesidad de ajustes en la dosis.



Se les ha prescrito como monoterapia, aunque lo usual es que se les administre en combinación con metformina. En metanálisis recientes, el tratamiento mediante iDPP-4 se relaciona con una gran proporción de pacientes con diabetes mellitus 2 que logran las cifras meta de hemoglobina glucosilada (HbA1c) <7%, sin efectos importantes en el peso corporal y con incidencia muy baja de episodios de hipoglucemia.^{15,17}

En general, la administración en monoterapia de los distintos iDPP-4 induce reducciones promedio en la glucosa plasmática de ayuno de 18 mg/dL (10 a 35 mg/dL), en la glucosa posprandial de 25 mg/dL (20 a 60 mg/dL) y en la HbA1c de 0.7% (0.4 a 1%).¹⁵

En pacientes insuficientemente controlados con la monoterapia basada en metformina, añadir al tratamiento un iDPP-4 reduce sustancialmente los valores de HbA1c (-0.50 a -0.75%) y hace factible que el doble de pacientes logre la meta de HbA1c <7% respecto de los tratados sólo con metformina.¹⁵

En un metanálisis de estudios controlados, diseñado *ex profeso* para comparar la eficacia terapéutica de los iDPP-4 alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina o vildagliptina, administrados en monoterapia o en combinación con metformina en pacientes con diabetes mellitus 2, se fijó como criterio de equivalencia la capacidad de cada uno de estos agentes para producir cambios en la HbA1c de $\pm 0.25\%$ respecto de los valores basales, y se obtuvieron los siguientes resultados:¹⁸

En monoterapia, linagliptina, sitagliptina y vildagliptina tienen una eficacia terapéutica equiparable; la eficacia de alogliptina se sitúa en el límite del criterio comparador preestablecido, y saxagliptina no satisface tal criterio.

En combinación con metformina, la eficacia terapéutica de linagliptina, saxagliptina y sita-

gliptina es equivalente, y la de vildagliptina y alogliptina no satisface el criterio de equivalencia preestablecido.

Es decir, en monoterapia y en tratamiento combinado con metformina, linagliptina satisface los criterios de eficacia terapéutica planteados en el metanálisis de referencia.¹⁸

Declinación de la eficacia de los iDPP-4 en tratamientos de largo plazo^{3,5}

De manera tradicional, la diabetes mellitus 2 se ha tratado de manera escalonada, comenzando con cambios favorables en el estilo de vida y el ejercicio, para después prescribir tratamiento farmacológico oral. Aun con ello, con el paso del tiempo, muchos pacientes muestran falla terapéutica a las medidas anteriores y requieren tratamiento con insulina.

A medida que la diabetes mellitus 2 evoluciona, ocurre una progresiva pérdida en la función de la célula β y éste es el hecho clave que hace indispensable la intensificación del tratamiento. La diabetes mellitus 2 es una enfermedad crónica y, con el paso del tiempo, los fármacos convencionales acusan crecientes limitaciones, entre ellas incremento en el riesgo de hipoglucemia (sulfonilureas, insulina), ganancia de peso corporal (sulfonilureas, tiazolidinedionas, insulina), efectos gastrointestinales (metformina) o edema e insuficiencia cardiaca, así como disminución de la densidad mineral ósea (tiazolidinedionas).

A diferencia del tratamiento con tales agentes convencionales, los iDPP-4 parecen ser eficaces para evitar la progresiva declinación en la función de la célula β , preservar la capacidad secretora de insulina y no afectar el peso corporal. Estas características los convierten en agentes idóneos para el tratamiento a largo plazo de los pacientes con diabetes mellitus 2.

Linagliptina

Farmacocinética y farmacodinamia de linagliptina en pacientes con diabetes mellitus 2

Estos aspectos se han estudiado en voluntarios sanos y en pacientes con diabetes mellitus 2, incluidos aquéllos con insuficiencia renal.

La administración de 10 mg de linagliptina por vía oral (VO), o de 5 mg por vía intravenosa (IV), se relaciona con un patrón de eliminación predominantemente fecal: 85% (VO) y 58% (IV), y una excreción renal baja: 5% (VO) y 31% (IV).^{15,19}

En el rubro de eliminación, linagliptina es única con respecto al resto de los iDPP-4, debido a que su principal vía de eliminación es no renal, por lo que puede administrarse a pacientes con insuficiencia renal sin ajuste en la dosis, además de que tiene un potencial muy bajo de interacciones alimentarias.²⁰

En voluntarios sanos, las dosis orales únicas de linagliptina de 2.5 a 600 mg producen $t_{\text{máx}}$ de 0.7 a 3.0 horas, en tanto que las dosis de 5 a 50 mg están asociadas con vidas medias terminales ($t_{1/2}$) de 70 a 80 horas, y las dosis de 100 mg con $t_{1/2}$ de 128 a 184 horas. Estos efectos son muy semejantes en pacientes con diabetes mellitus 2 que reciben dosis de linagliptina de 2.5, 5 y 10 mg.²¹

Retraso del inicio de la diabetes y preservación de la función de la célula β ²²

En experimentos preclínicos con ratas hembra no obesas, se han investigado los efectos de linagliptina en la masa de las células β y la progresión de la diabetes. Los ejemplares fueron alimentados durante 60 días con una dieta normal o con una dieta enriquecida con linagliptina (0.083 g/kg).

Al término del estudio, la incidencia de diabetes se redujo en 50% entre los ejemplares tratados

con linagliptina ($p=0.021$) y la masa total de células de islotes y células β fue mucho mayor entre los ejemplares no diabéticos que recibieron linagliptina respecto de los no diabéticos que recibieron placebo ($p<0.01$), y en los ejemplares diabéticos la reducción en la masa de las células β fue prominente, independientemente del tratamiento, sin cambios significativos en otras poblaciones celulares (α , δ y γ).

De ahí que los autores concluyeran que el tratamiento con linagliptina tiene amplio potencial para retrasar el inicio de la diabetes y preservar la masa y la función de las células β en estos modelos animales. No podemos extrapolar estos resultados al humano, pero por los estudios clínicos en los que se demuestra un efecto duradero en la HbA1c al administrar linagliptina, se piensa que puede hacerlo también en diabéticos tipo 2.

*Efectos en la HbA1c*²³

La eficacia para el control glucémico con linagliptina es semejante en pacientes con diabetes mellitus 2 con o sin insuficiencia renal. Respecto al placebo, el tratamiento durante 12 semanas con linagliptina disminuye la HbA1c -0.60% en pacientes con cifras basales de $8.2 \pm 1\%$ ($p<0.0001$; intervalo de confianza [IC₉₅]: -1.03 a -0.41). En este mismo tipo de pacientes, el tratamiento de 52 semanas induce una reducción en la HbA1c de -0.72% ($p<0.0001$; IC₉₅: -1.03 a -0.41).

Un hecho especialmente trascendente es que una mayor proporción de pacientes con HbA1c basal $\geq 7\%$ logra la meta de $<7\%$ al ser tratados con linagliptina que al recibir placebo (18 vs 10%).

*Efectos extragluccémicos*²⁴

En diferentes estudios, los iDPP-4 han demostrado efectos antioxidantes y antiinflamatorios que



atenúan las complicaciones cardiovasculares de la diabetes; linagliptina y alogliptina son los iDPP-4 que han demostrado mayor potencia vasodilatadora directa.

En particular, linagliptina ha demostrado potentes efectos antiinflamatorios y antioxidantes, adicionales a su eficacia antihiper glucemiante: los efectos de linagliptina son notables en la activación dependiente de endotoxinas de leucocitos aislados.

In vivo y en dosis terapéuticas, linagliptina normaliza la disfunción vascular y disminuye el estrés oxidativo, al mismo tiempo que la inflamación relacionada con choque séptico inducido por lipopolisacáridos.

Los efectos extragluicémicos descritos son casi exclusivos de linagliptina y en general no son compartidos por otros iDPP-4.

Efectos en pacientes con alteración renal o hepática

La farmacocinética única de linagliptina (con eliminación renal particularmente baja) permite su administración sin ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, además de que la eficacia antihiper glucemiante de linagliptina es equiparable en pacientes con insuficiencia renal o sin ella.^{9-12,16,20,23,25-36}

En pacientes con insuficiencia hepática leve, la exposición a las dosis de linagliptina es ligeramente menor que en voluntarios sanos, y menor aún en cuadros de insuficiencia hepática moderada. Después de la administración de una dosis única de linagliptina, la exposición al fármaco en el área bajo la curva de 24 horas en pacientes con insuficiencia hepática severa es semejante a la observada en voluntarios sanos.^{9-11,16,25-37}

Efectos en pacientes con riesgo cardiovascular

En un metanálisis de eventos cardiovasculares a partir de ocho estudios de fase III (n=5,239), se compararon los efectos de linagliptina (n=3,319) con los de distintos comparadores (placebo, glimepirida, voglibosa; n=1,920).³⁸⁻⁴¹

Los eventos cardiovasculares primarios –muerte por causa cardiovascular, evento vascular cerebral, infarto de miocardio, hospitalización por angina inestable– ocurrieron en 0.3% de los participantes tratados con linagliptina y en 1% de los tratados con los comparadores. La proporción de riesgo (HR: *hazard ratio*) para estos eventos fue significativamente menor con linagliptina que con los comparadores (HR: 0.34; IC₉₅: 0.16 a 0.70). Estos resultados sustentan los beneficios cardiovasculares de linagliptina en pacientes con diabetes mellitus 2.³⁸⁻⁴¹

Debido a que aún no se han concluido los estudios diseñados para valorar la seguridad cardiovascular, habrá que esperar los resultados de los estudios CAROLINA y CARMELINA, que demostrarán si linagliptina es segura en pacientes con alto riesgo o con enfermedad cardiovascular ya existente, o si les confieren beneficios al disminuir este riesgo.

Estudios de eficacia y seguridad de linagliptina

Tratamiento en monoterapia. En dos estudios multicéntricos y doble ciego, las dosis únicas diarias de 5 o 10 mg de linagliptina en monoterapia durante 12 o 24 semanas fueron significativamente más eficaces que el placebo para mejorar el control glucémico, con disminuciones en la HbA1c de -0.7 a -0.9%, además de mejorar diferentes parámetros de la función pancreática.⁴²

Ambas dosis de linagliptina exhibieron eficacia hipoglucemiante mucho mayor que voglibosa (0.2 mg, tres veces al día) en un estudio doble ciego y multicéntrico con duración de 26 semanas.⁴²

En otro estudio de fase III, multicéntrico y con asignación al azar, con duración de 24 semanas, fueron más significativas las disminuciones en la HbA1c entre los pacientes tratados con linagliptina en monoterapia (5 mg, una vez al día, n=336) que entre quienes recibieron placebo (n=167), con reducciones de -0.7% ($p<0.0001$). Entre los participantes que mostraban valores basales de HbA1c $\geq 9\%$, estas reducciones fueron más significativas (-1%; $p<0.0001$).⁴³

El tratamiento con linagliptina se relacionó con mayor probabilidad de lograr disminuciones en la HbA1c $\geq 0.5\%$ a las 24 semanas, respecto de los resultados con placebo (47 vs 19%; cociente de probabilidades [*odds ratio*: OR]: 4.2; $p<0.0001$).⁴³

En este estudio también se registraron mejoras relevantes asociadas con el tratamiento con linagliptina en el índice proinsulina/insulina ($p=0.025$), HOMA (*homeostasis model assessment*: índice de resistencia a insulina; $p=0.049$) y el índice de disposición utilizado para cuantificar la capacidad de la célula β para compensar la resistencia a la insulina ($p=0.0005$). Asimismo, fue muy baja la incidencia de episodios de hipoglucemia y ningún paciente requirió medidas de rescate. La insuficiencia renal leve a moderada no alteró las concentraciones plasmáticas de linagliptina.⁴³

Combinación con incretinas. El tratamiento de la diabetes mellitus 2 con incretinas incluye a los análogos de las incretinas (exenatida, lixisenatida y liraglutida) y los potenciadores de las mismas (iDPP-4).⁴⁴

En experimentos con animales se han investigado los efectos del tratamiento crónico con linagliptina en monoterapia, linagliptina combinada con exenatida, y la continuación con sólo linagliptina después de la suspensión de exenatida. Linagliptina potenció el efecto de exenatida para disminuir la grasa corporal, pero no afectó la respuesta en el peso corporal. Más aún, después de suspender exenatida, la monoterapia con linagliptina retrasó la ganancia de peso corporal.⁴⁵

También en experimentos subclínicos, linagliptina por vía oral, mezclada con los alimentos (1.5 mg/kg, dos veces al día), pero no por vía subcutánea (0.5 mg/kg, dos veces al día), indujo una modesta disminución del peso corporal (-2.2%) a los 28 días de tratamiento, respecto de la producida por la administración subcutánea de GLP-1 en monoterapia (-4%, con la dosis de 0.5 mg/kg). No obstante, la combinación de linagliptina (oral y subcutánea) y GLP-1 subcutáneo se relacionó con reducciones en el peso corporal de -7.5 a -8%; cifras que contrastan con la administración subcutánea de liraglutida en monoterapia (0.2 mg/kg, dos veces al día), que reduce en -10% el peso corporal. Estos resultados demuestran fehacientemente la eficacia sinérgica de la combinación de linagliptina y GLP-1 para disminuir el peso corporal en ejemplares obesos.⁴⁶

*Combinación con insulina.*⁴⁷ Añadir linagliptina al tratamiento de pacientes insuficientemente controlados con insulina basal disminuye en -0.6% los valores de HbA1c (vs +0.07% con placebo; IC_{95} : -0.74 a -0.55; $p<0.0001$) a las 24 semanas de tratamiento, sin incrementar el riesgo de hipoglucemia o ganancia de peso corporal. A las 52 semanas de tratamiento, la combinación de linagliptina con insulina reduce en -0.5% la HbA1c (IC_{95} : -0.64 a -0.43) y las diferencias entre el tratamiento con linagliptina + insulina vs placebo se mantienen estables incluso hasta 76 semanas.



La proporción de pacientes que logra reducciones en la HbA1c $\geq 0.5\%$ es mayor entre los tratados con linagliptina + insulina vs placebo (37 vs 17%; $p < 0.0001$). Al mismo tiempo, añadir linagliptina al tratamiento con insulina basal disminuye las dosis de insulina a 24 semanas de tratamiento (0.1 vs 0.4 UI, respecto de placebo), y más allá de 24 semanas las disminuciones en las dosis de insulina son, por lo menos, de -10% en comparación con las dosis basales.

*Combinación con sulfonilurea.*⁴⁸ La combinación de linagliptina con gliburida, además de no afectar el perfil farmacocinético del iDPP-4 o de la sulfonilurea, y de inducir importantes reducciones en la HbA1c respecto de placebo en tratamientos de 24 semanas, eleva levemente el riesgo de episodios de hipoglucemia (6% con linagliptina + gliburida vs 5% con placebo); por ello, se ha postulado que esta combinación es eficaz y segura en pacientes con diabetes mellitus 2 insuficientemente controlados con sulfonilurea.

Combinación con metformina para tratamiento inicial en sujetos con diagnóstico de diabetes mellitus 2⁴⁹

Un total de 791 pacientes adultos con diabetes mellitus 2 y distintos grados de hiperglucemia (HbA1c: 7.5 a 11%) se distribuyeron de manera aleatoria en los seis grupos de tratamiento descritos en la Figura 2; 47% de ellos tenía diagnóstico reciente de diabetes mellitus 2 y aún no había recibido tratamiento farmacológico, y el resto había sido tratado con sólo un antidiabético oral.

Respecto del placebo, en los dos grupos tratados con monoterapia se registraron disminuciones importantes en la HbA1c; sin embargo, las reducciones fueron más significativas en los grupos tratados con la combinación durante 24 semanas ($p < 0.0001$). En el análisis de subgrupos fue mayor la respuesta al tratamiento combinado entre

los pacientes que en la situación basal exhibían una hiperglucemia más severa.

*Interacciones medicamentosas potenciales.*⁵⁰

En general, los iDPP-4, el grupo farmacológico en el que se ubica linagliptina, tienen pocas o nulas interacciones medicamentosas; no alteran significativamente la farmacocinética de los agentes con los que actúan, y viceversa. La única excepción es la relativa a saxagliptina, que es modificada a su metabolito activo por el sistema CYP3A4/5, por lo que la exposición a saxagliptina es significativamente modificada al coadministrarla con inhibidores potentes (ketoconazol, diltiazem) o inductores (rifampicina) de las isoformas de CYP3A4/5. Los iDPP-4 tampoco tienden, en general, a unirse a proteínas plasmáticas.

Perfil de seguridad y tolerabilidad. Con la mencionada excepción de saxagliptina, estos agentes no requieren ajustes en la dosis debido a su excelente perfil farmacocinético. No obstante, es recomendable el ajuste en la dosis de las sulfonilureas cuando se le combina con un iDPP-4, con el propósito de disminuir el riesgo de hipoglucemia.⁵⁰

En las secciones precedentes se citaron diferentes características de linagliptina que apoyan un perfil de seguridad y tolerabilidad adecuado por parte de este iDPP-4: su eliminación primordialmente no renal, que no conlleva ajustes en la dosis en pacientes con insuficiencia renal, y su bajo potencial de interacciones alimentarias;²⁰ su potencial para preservar la masa y la función de las células β ;²² sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios que atenúan las complicaciones cardiovasculares de la diabetes;²⁴ su seguridad en pacientes con insuficiencia hepática leve a severa;³⁷ su efecto al parecer adecuado para disminuir la incidencia o cuando menos no aumentar los eventos cardiovasculares, como muerte por causa cardiovascular, evento vascular

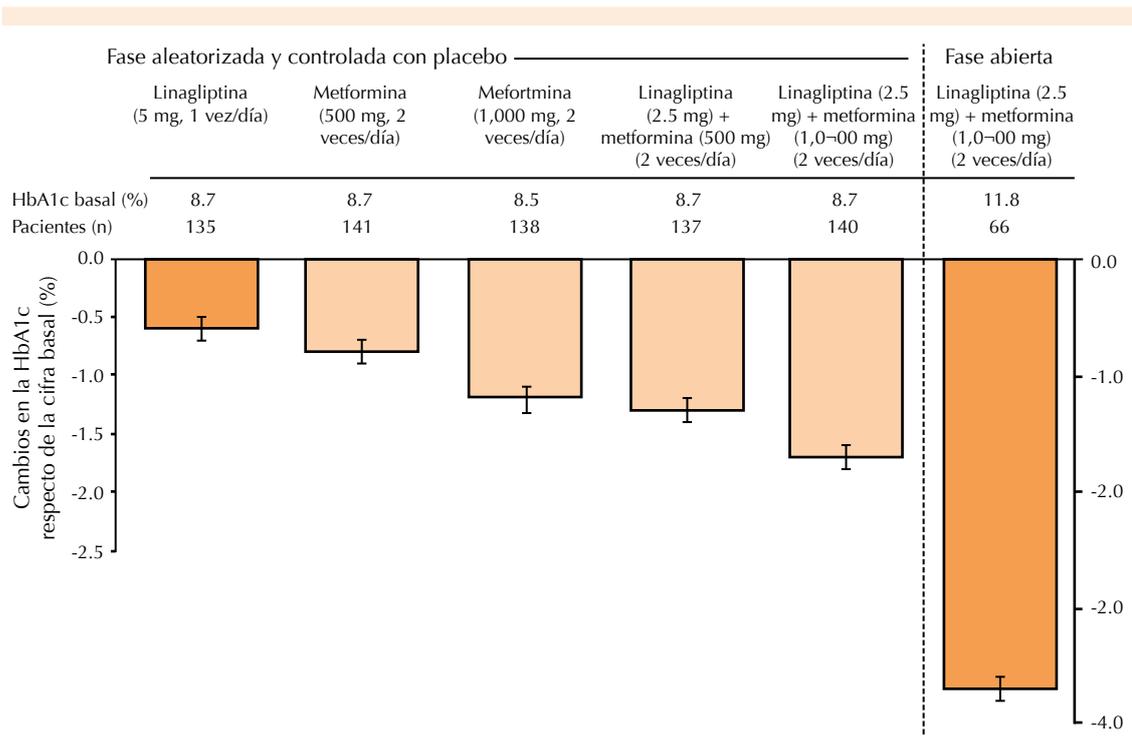


Figura 2. Efectos de la monoterapia con linagliptina o con metformina, o con la combinación de estos agentes en pacientes con diabetes mellitus 2 sin tratamiento farmacológico previo, o tratados con sólo un fármaco antiadiabético.⁴⁹

cerebral e infarto de miocardio;³⁸ su bajo potencial para generar episodios de hipoglucemia,^{43,48} y sus modestos efectos en el peso corporal.⁴⁶

A todo lo anterior debe agregarse que linagliptina no prolonga el intervalo QT al administrarla en dosis terapéuticas o supraterapéuticas.⁵¹

CONCLUSIONES

Los iDPP-4 evitan la inactivación del GLP-1, con lo que potencian y prolongan los efectos de la liberación endógena de esta hormona e incrementan la exposición a ella.

En modelos experimentales de diabetes y en pacientes con diabetes mellitus 2, los iDPP-4

mejoran sustancialmente el control glucémico en ayuno y posprandial.

El perfil de seguridad de los iDPP-4 incluye una incidencia muy baja de episodios de hipoglucemia y efectos neutros en el peso corporal.

En vista de su vida media prolongada, los iDPP-4 pueden administrarse en dosis únicas diarias, sin tener relación con las comidas, la necesidad de ajustes en pacientes con insuficiencia renal es importante y sólo linagliptina no lo requiere y tampoco necesita ajustes en insuficiencia hepática.

En general, los iDPP-4 muestran pocas o nulas interacciones medicamentosas, además de que



no alteran significativamente la farmacocinética de los agentes con los que actúan, y viceversa, y tampoco tienden a unirse a proteínas plasmáticas.

El iDPP-4 no peptidomimético linagliptina dispone de un efecto inhibitor de la DPP-4 inmediatamente potente.

Linagliptina puede administrarse en monoterapia o en tratamientos combinados con otros antihiper glucemiantes de prescripción frecuente.

Según algunos resultados en animales inferiores, el tratamiento con linagliptina tiene potencial para retrasar el inicio de la diabetes y preservar la masa y la función de las células β .

Linagliptina es eficaz para reducir las cifras de HbA1c; una mayor proporción de pacientes con HbA1c basal $\geq 7\%$ logra la meta de $< 7\%$ al ser tratados con linagliptina.

El perfil de seguridad y tolerabilidad de linagliptina incluye la eliminación primordialmente no renal, seguridad en pacientes con insuficiencia hepática leve a severa, un bajo potencial para generar episodios de hipoglucemia y modestos efectos en el peso corporal.

Linagliptina no prolonga el intervalo QT al administrarla en dosis terapéuticas y supraterapéuticas.

En los estudios de fase III se ha demostrado que linagliptina no incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular. Habrá que esperar los resultados de los estudios CAROLINA Y CARMELINA para asegurarlo.

REFERENCIAS

- Greischel A, Binder R, Baierl J. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin exhibits time- and dose-dependent localization in kidney, liver, and intestine after intravenous dosing: results from high resolution autoradiography in rats. *Drug Metab Dispos* 2010;38:1443-1448.
- Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2929-2940.
- Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:753-768.
- Green BD, Flatt PR, Bailey CJ. Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitors: a newly emerging drug class for the treatment of type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2006;3:159-165.
- Prieto MÁ, Comas-Samper JM, Escobar-Cervantes C, Gasull-Molinera V. Seguridad cardiovascular de los antidiabéticos no insulínicos; posicionamiento científico SEMERGEN. *Semerger* 2014;40:261-273.
- Arechavaleta-Granell R. El efecto fisiológico de las hormonas incretinas. *Adv Stud Med* 2006;6:581-585.
- DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q, Alogliptin Study 010 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2008;31:2315-2317.
- Horie Y, Hayashi N, Dugi K, Takeuchi M. Design, statistical analysis and sample size calculation of a phase IIb/III study of linagliptin versus voglibose and placebo. *Trials* 2009;10:82. doi:10.1186/1745-6215-10-82.
- Tradjenta™. US Prescribing Information. May 2011. Disponible en: <http://bidocs.boehringeringelheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing+Information/Pls/Tradjenta/Tradjenta.pdf>.
- Saxagliptin: summary of product characteristics. Disponible en: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/22315/SPC/Onglyza+2.5mg+%26+5mg+filmcoated+tablets/>, <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/22315/SPC/Onglyza+2.5mg+%26+5mg+filmcoated+tablets/>.
- Vildagliptin: summary of product characteristics. Disponible en: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/20734/SPC/Galvus+50+mg+Tablets/>.
- Alogliptin: summary of product characteristics (Japanese PI).
- Vincent SH, Reed JR, Bergman AJ, et al. Metabolism and excretion of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor [14C] sitagliptin in humans. *Drug Metabol Dispos* 2007;35:533-538.
- Christopher R, Covington P, Davenport M, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of single increasing doses of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in healthy male subjects. *Clin Ther* 2008;30:513-527.
- Gupta V, Kalra S. Choosing a gliptin. *Indian J Endocrinol Metab* 2011;15:298-308.
- Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:7-18.

17. Jermendy G. Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors (gliptins): a new class of oral antidiabetic drugs. *Orv Hetil* 2011;152:1471-1476.
18. Messori A, Fadda V, Maratea D, et al. Testing the therapeutic equivalence of alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin or vildagliptin as monotherapy or in combination with metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2014;5:341-344.
19. Blech S, Ludwig-Schwelling E, Ulrike-Gräfe-Mody E, et al. The metabolism and disposition of the oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, in humans. *Drug Metab Dispos* 2010;38:667-678.
20. Scheen AJ. Linagliptin for the treatment of type 2 diabetes (pharmacokinetic evaluation). *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7:1561-1576.
21. Sortino MA, Sinagra T, Canonico PL. Linagliptin: a thorough characterization beyond its clinical efficacy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:16; doi: 10.3389/fendo.2013.00016.
22. Jelsing J, Vrang N, Van Witteloostuijn SB, et al. The DPP4 inhibitor linagliptin delays the onset of diabetes and preserves β -cell mass in non-obese diabetic mice. *J Endocrinol* 2012;214:381-387.
23. Scott D. Treatment of type 2 diabetes in chronic kidney disease: a case for linagliptin in the treatment of diabetes in severe renal impairment. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013;6:359-363.
24. Kröller-Schön S, Knorr M, Hausding M, et al. Glucose-independent improvement of vascular dysfunction in experimental sepsis by dipeptidyl-peptidase 4 inhibition. *Cardiovasc Res* 2012;96:140-149.
25. Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. *Diabet Med* 2011;28:1352-1361.
26. Gomis R, Owens DR, Taskinen MR, Del Prato S, et al. Long-term safety and efficacy of linagliptin as monotherapy or in combination with other oral glucose-lowering agents in 2121 subjects with type 2 diabetes: up to 2 years exposure in 24-week phase III trials followed by a 78-week open-label extension. *Int J Clin Pract* 2012;66:731-740.
27. Schernthaner G, Barnett AH, Emser A, et al. Safety and tolerability of linagliptin: a pooled analysis of data from randomized controlled trials in 3572 patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:470-478.
28. Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, et al. Linagliptin, a novel DPP-4 inhibitor: no need for dose adjustment in patients with renal impairment (Abstract 822). *Diabetologia* 2010;53:326.
29. Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diab Obes Metab* 2011;13:939-946.
30. Heise T, Graefe-Mody EU, Hüttner S, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes patients. *Diab Obes Metab* 2009;11:786-794.
31. Holst JJ, Vilsbøll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol* 2009;297:127-136.
32. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007;132:2131-2157.
33. Nauck MA. Unraveling the science of incretin biology. *Am J Med* 2009;122:3-10.
34. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006;3:153-165.
35. Sitagliptin: summary of product characteristics. Disponible en: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19609>.
36. Scheen AJ. Medication of the month. Sitagliptin-metformin fixed combination (Janumet). *Rev Med Liege* 2010;65:648-654.
37. Graefe-Mody U, Rose P, Retlich S, et al. Pharmacokinetics of linagliptin in subjects with hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74:75-85. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04173.
38. Johansen OE, Neubacher D, Von Eynatten M, et al. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:3. doi: 10.1186/1475-2840-11-3.
39. Williams-Herman D, Engel SS, Round E, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord* 2010;10:7.
40. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, et al. Assessing the cardiovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large phase III type 2 diabetes population. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:485-494.
41. Frederich R. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2010;122:16-27.
42. Scott LJ. Linagliptin in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2011;71:611-624.
43. Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, et al. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:258-267.
44. Svacina S. Incretin therapy and the metabolic syndrome. *Vnitr Lek* 2011;57:417-421.
45. Vickers SP, Cheetham SC, Birmingham GD, et al. Effects of the DPP-4 inhibitor, linagliptin, in diet-induced obese rats: a comparison in naive and exenatide-treated animals. *Clin Lab* 2012;58:787-799.



46. Hansen HH, Hansen G, Paulsen S, et al. The DPP-IV inhibitor linagliptin and GLP-1 induce synergistic effects on body weight loss and appetite suppression in the diet-induced obese rat. *Eur J Pharmacol* 2014;741:254-263. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.08.010.
47. Von Websky K, Reichetzedler C, Hoher B. Linagliptin as add-on therapy to insulin for patients with type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2013;9:681-694.
48. Graefe-Mody U, Rose P, Ring A, et al. Assessment of the pharmacokinetic interaction between the novel DPP-4 inhibitor linagliptin and a sulfonylurea, glyburide, in healthy subjects. *Drug Metab Pharmacokinet* 2011;26:123-129.
49. Freeman JS. Initial combination therapy for patients with type 2 diabetes mellitus: considerations for metformin plus linagliptin. *Drugs Context* 2013; doi: 10.7573/dic.212256.
50. Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:573-588.
51. Ring A, Port A, Graefe-Mody EU, et al. The DPP-4 inhibitor linagliptin does not prolong the QT interval at therapeutic and supratherapeutic doses. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:39-50.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Ébola. Una enfermedad emergente

RESUMEN

El virus del Ébola causa una enfermedad aguda fatal en la mayoría de los casos. La tasa de mortalidad es cercana a 50%. El actual brote en el oeste de África es el más grande y más complicado registrado desde su primera descripción en 1976. Por lo que el 8 de agosto de 2014 la Organización Mundial de la Salud declaró este brote como emergencia pública de involucro internacional. El objetivo de este trabajo es revisar conceptos actuales relacionados con la infección por el virus del Ébola.

Palabras clave: Ébola, brote.

Raúl Carrillo-Esper¹
Juan Alberto Díaz Ponce-Medrano²
Carlos Alberto Peña-Pérez³
Oscar Iván Flores-Rivera³
Iván de Jesús Barragán-Hernández⁴
Elías Hernández-Trujillo⁴
Sandra Estefanía Sáenz-Rodríguez⁴
Amado Quetzalcoatl Nicasio-Delgado⁴

¹ Catedrático.

² Director.

³ Profesor adjunto.

⁴ Estudiantes.

Escuela Médico Naval.

Ebola. An emergent disease

ABSTRACT

The Ebola virus causes an acute illness, which is often fatal. The average case fatality rate is around 50%. The current outbreak in west Africa is the largest and the most complex Ebola outbreak since the disperse was first discovered in 1976. On 2014, August 8, the WHO declared this outbreak a public health emergency of international concern. The aim of this paper is to review current concepts related to Ebola virus infection.

Key words: Ebola, outbreak.

Recibido: 12 de febrero 2015

Aceptado: 27 de mayo 2015

Correspondencia: Dr. Oscar Iván Flores Rivera
Escuela Médico Naval
Callejón Virgilio Uribe 1800, puerta 6A
04800 México, DF
firox83@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Carrillo-Esper R, Díaz Ponce-Medrano JA, Peña-Pérez CA, Flores-Rivera OI y col. Ébola. Una enfermedad emergente. Med Int Méx 2015;31:454-464.



ANTECEDENTES

La enfermedad por el virus del Ébola es una de las afecciones virales más letales que haya conocido el ser humano; causa la muerte de incluso 90% de los casos reportados en algunos brotes epidémicos. El agente causal de esta enfermedad es el virus del Ébola que emergió en áreas de la selva tropical africana en 1976. Ningún brote ha sido tan grande o persistente como la actual epidemia, en la que se han reportado hasta la fecha más de 13,000 casos en ese mismo lugar, y ninguno se había extendido más allá de la parte central de África, llegando incluso a nuestro continente, en el que actualmente existen cuatro casos confirmados en Estados Unidos. La evolución clínica es muy similar a la de otras fiebres hemorrágicas, caracterizadas por coagulopatía, sepsis y alta contagiosidad.

Por su patogenicidad y virulencia, el virus del Ébola se clasifica como agente biológico patógeno nivel 4, según el Centro de Prevención y Control de Enfermedades de Estados Unidos. En la actualidad no hay tratamiento disponible contra esta enfermedad y los pacientes únicamente reciben terapia de soporte.

El objetivo de este trabajo es comunicar a la comunidad médica un panorama general del estado actual, la fisiopatología, cuadro clínico y diagnóstico de la enfermedad por el virus del Ébola y así tener las bases para identificar, aislar y referir, conforme a las medidas internacionales establecidas, un caso sospechoso a la unidad adecuada para su confirmación y tratamiento oportuno, y así colaborar con la prevención y control temprano de un posible brote en nuestro país.

Demografía

El primer brote significativo de enfermedad por virus del Ébola se registró en 1976.¹⁻³ Los primeros brotes se reportaron en Nzara, Sudán y en la

República Democrática del Congo (ahora Zaire) en África. En Sudán, el origen de la enfermedad se relacionó con una fábrica de algodón donde se adquirió el padecimiento probablemente por zoonosis y se dispersó por contacto persona-persona hasta llegar a Maridi. Durante las siguientes décadas el brote se esparció en zonas geográficas muy cercanas al primer brote, afectando a todos los grupos de edad⁴ y demostrando a lo largo del tiempo una gran mortalidad y fácil propagación,^{5,6} siendo afectados el personal de atención médica⁷ y las personas en contacto cercanas (Cuadro 1).⁸ El incremento y el constante flujo de pasajeros a lo largo del continente africano es el principal factor de riesgo de la propagación de la enfermedad; la República del Congo es uno de los principales países afectados.⁹⁻¹² En la primera década de este nuevo siglo se incrementó el número de brotes a lo largo del continente africano, identificando nuevas cepas resistentes del virus y con tasas de letalidad muy similares al conocido.¹³⁻¹⁶ En 2011, en Uganda por virus tipo Sudán se reportó un caso mortal en el distrito de Luwero: una paciente de 12 años que fue admitida en el Hospital Militar en Bombo y murió tres horas después de su ingreso,¹⁷ situación poco comentada pero determinante en la epidemia de esta nueva década.¹⁸ En marzo de 2014, debido al virus del Ébola, en el Oeste de África se reportó el peor brote identificado a la fecha, con casos identificados en Guinea, Liberia, Nigeria y Sierra Leona. Para el 12 de noviembre de 2014 se homologaron 14,098 casos y 5,160 muertes; los países más afectados en orden de importancia fueron: Liberia (6,822 casos), Sierra Leona (5,368 casos), Guinea (1,878), Nigeria (20) y, por primera vez en la historia, con casos fuera del continente africano, en Estados Unidos (4), Mali (4), Senegal y España (1).¹⁹

Virología

Los virus de la familia Ébola son virus envueltos no segmentados de cadena negativa ARN con

Cuadro 1. Casos confirmados y tasa de mortalidad a lo largo de la historia

Año	Países o ciudades	Casos confirmados	Letalidad (%)
1976	Nzara y República Democrática del Congo		53 SUDV 88 EBOV
1979	Nzara y Maridi	34	65 SUDV
1994	Mékouka, Gabón	52	60 EBOV
1995	República del Congo	315	79 EBOV
1996	Booué	60	75 EBOV
1996	Sudáfrica	2	50 EBOV
2000	Uganda	425	53 EBOV
2000	Gabón	65	81 EBOV
2000	República del Congo	59	78 EBOV
2002	Mbomo y Kelle, República del Congo		90 EBOV
2004	Sudán	17	41 SUDV
2007	República del Congo	264	71 EBOV
2007	Uganda	56	75 BEBOV
2008	República del Congo	32	47 EBOV
2011	Uganda	1	100 EBOV
2012	Kibaale+	11	36 SUDV
2012	Luwero+	36	36 EBOV
Diciembre de 2013	Guinea	Inicio de la epidemia actual	EBOV
	República de Guinea	2,115	72
	Liberia	2,946	Sin definir
	Sierra Leona	6,638	31
	Estados Unidos	4	25
	Mali	7	86
	España	1	0
	Nigeria	19	42
	Senegal	1	0

SUDV: virus tipo Sudán; EBOV: virus Ébola.

longitud de 19 kb; son miembros de la familia *Filoviridae*. Éstos son virus filamentosos pleomórficos con una cadena principal de 1,200 nm.²⁰ El genoma de cada virión es de 19 kb y codifica siete estructuras y una proteína no estructural. El orden de los genes es la siguiente: 3' - Líder - NP - VP35 - VP40 - GP / SGP -VP30 - VP24 - L - remolque - 5' (Figura 1).²¹

Mecanismos patogénicos

Los mecanismos fisiopatológicos del virus del Ébola están directamente relacionados con las proteínas estructurales que su genoma codifica, como una nucleoproteína (NP), una glicoproteína

(GP), un ARN dependiente de ARN polimerasa (L) y cuatro proteínas estructurales denominadas VP24, VP30, VP35 y VP40 (Figura 2).²²

El virus del Ébola tiene una bicapa lipídica que lo envuelve y protege su genoma y además le permite entrar con mayor facilidad en las células huésped.

El virus del Ébola daña de manera inicial los macrófagos y monocitos, provocando su disfunción (fiebre, liberación de TNF-alfa, tormenta de citocinas, etcétera); después invade las células endoteliales, lo que desencadena alteraciones en la coagulación (coagulación intravascular dise-

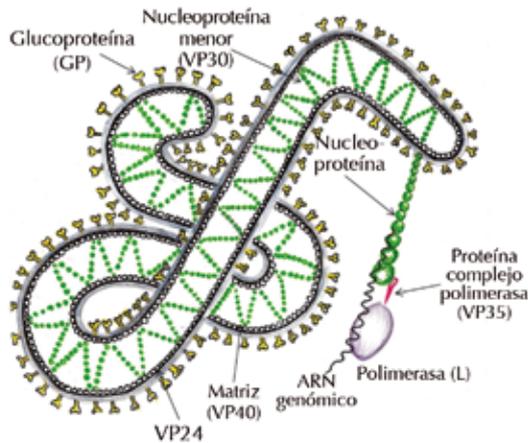


Figura 1. Estructura del virus del Ébola. Los viriones de Ébola son generalmente tubulares de 80 nm de diámetro y 800 nm de largo. En el centro de la partícula está la nucleocápside viral que consiste en el genoma de ARN de cadena simple helicoidal envuelto sobre el NP, VP35, VP30 y las proteínas L. Esta estructura a continuación está rodeada por una envoltura viral externa derivada de la membrana de la célula huésped que está tapizada con glicoproteína viral de 10 nm de largo (espigas) 10 nm. Entre la cápside y la envoltura están las proteínas virales VP40 y VP24.

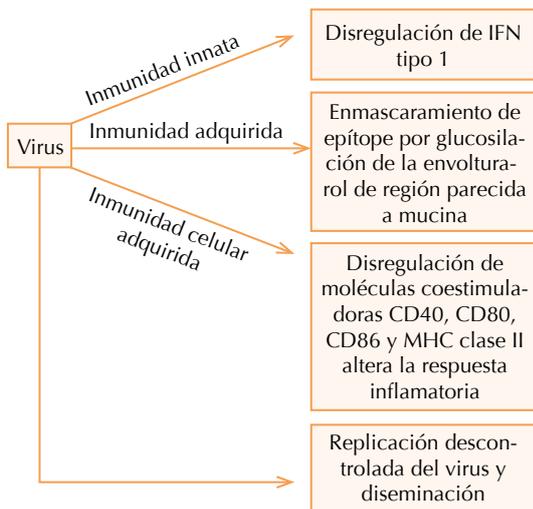


Figura 2. Mecanismo fisiopatogénico del virus del Ébola.

minada, disfunción endotelial y fuga vascular) y daño directo a los sinusoides hepáticos (necrosis hepática, insuficiencia en la síntesis de factores de la coagulación y coagulación intravascular diseminada).^{23,24}

La envoltura del virus del Ébola está densamente glucosilada, incluyendo N- y O- glicanos unidos, que han demostrado ser una defensa importante contra los mecanismos de defensa del huésped. Estos glicanos guían al huésped a formar anticuerpos contra regiones altamente variables de la envoltura viral, por lo que no son neutralizantes. Esta región es referenciada como región parecida a mucina (MLR, por sus siglas en inglés de *mucin-like-region*).²⁴ La envoltura de glucoproteínas es partida en dos subunidades por una proteasa del huésped llamada furina, resultando en GP1, cuya acción primaria se relaciona con la unión de MLR a los receptores en la membrana de la célula huésped. GP2 facilita el ensamblaje de las GP como un trimero y en última instancia esta proteína sufre un cambio conformacional irreversible para fusionar la envoltura viral y la membrana celular.^{21,22} Estudios recientes sugieren que proteasas de cisteínas, como las catepsinas B y L, promueven la fusión de las glucoproteínas virales con la membrana de la célula huésped.²¹

Mecanismos virales de evasión de respuesta antiviral

La densa glucosilación de la envoltura viral evita la formación de anticuerpos neutralizantes potencialmente antivirales. Estos glicanos promueven la formación de anticuerpos contra las regiones más variables de las glucoproteínas, que no son neutralizantes. Asimismo, la producción de glucoproteínas virales solubles (sGP) es otra forma de desviar la respuesta humoral antiviral, pues sirve como señuelo uniéndose a gran parte de los anticuerpos antivirales generados (Figura 3).

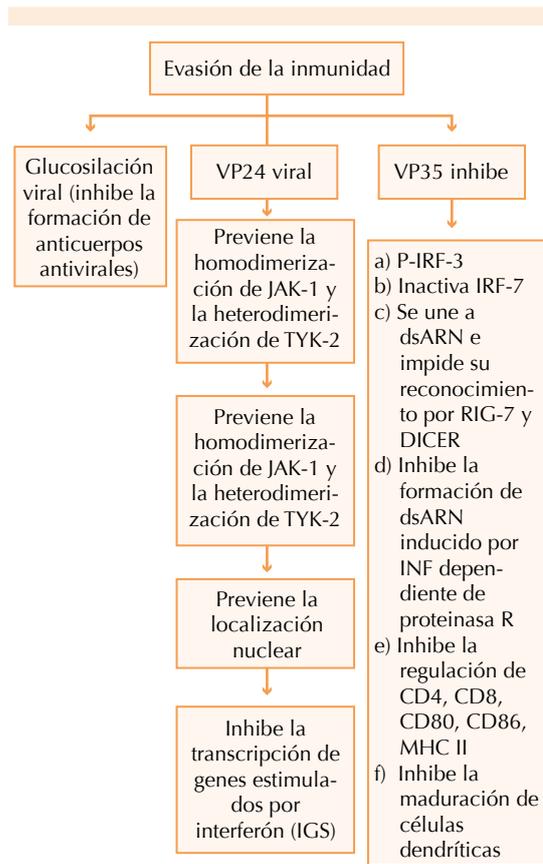


Figura 3. Mecanismos de la evasión de la inmunidad del virus del Ébola.

El virus del Ébola inactiva las respuestas antivirales por los interferones alfa y beta por distintos medios. La VP24 viral desensibiliza a las células a los efectos producidos por INF- α y β , bloqueando la homodimerización de JAK-1 y la heterodimerización de TYK-2, lo que previene la entrada de estos factores de transcripción al núcleo celular, inhibiendo así la transcripción de genes estimulantes de interferón (ISG's). La VP35 tiene múltiples mecanismos inhibitorios, como la inhibición de la fosforilación de IFR-3, la inactivación de IRF-7, la inhibición de la activación de dsARN inducible por INF; además, VP35 secuestra a dsARN e impide su reconocimiento por RIG-1, bloquea la correcta

expresión de células coestimuladoras como CD40, CD80, CD86, MHC II y la maduración de células dendríticas. Todos estos mecanismos de defensa y evasión del virus del Ébola llevan a una replicación descontrolada del mismo.²¹

Respuesta inmunitaria innata

Es bien sabido que la respuesta innata constituye la primera línea de defensa en el ser humano y normalmente este sistema es suficiente para contrarrestar y eliminar la mayor parte de los microorganismos patógenos. El virus del Ébola no sólo inactiva el sistema de INF tipo I, también desencadena la síntesis de grandes cantidades de citocinas proinflamatorias por tiempo prolongado, lo que contribuye a la disfunción inmunológica y a la replicación viral descontrolada. Esta desregulación en la producción de citocinas produce daño tisular y predispone la replicación descontrolada bacteriana que agrava el pronóstico del huésped.

La infección de monocitos y macrófagos incrementa la síntesis de TNF- α , lo que induce fiebre y apoptosis de células linfoides (lo que causa una linfopenia característica de la infección por el virus del Ébola) y a la marcada inhibición de interferones α/β . También aumenta la producción de algunas otras citocinas proinflamatorias, como IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, IL-16, las quimiocinas MIP-1 alfa y beta, M-CSF, MIF, IP-10 y eotaxina, entre otras. Es trascendente el hecho de que los pacientes que han sobrevivido a la infección por el virus del Ébola contenían 5 a 1,000 veces menos cantidad de citocinas que los pacientes que sufrieron una infección mortal.²¹

Respuesta inmunitaria adaptativa

Gran parte del entendimiento que tenemos acerca del papel de la respuesta innata y adaptativa en la infección por el virus del Ébola proviene de experimento en modelos animales (ratones, cerdos de guinea y primates no humanos). Los



estudios con ratones KO (*knocked out*) han mostrado que los ratones con deficiencia de células T CD4 y de células B supervivieron a la infección por virus del Ébola; sin embargo, los ratones KO con deficiencia de células T CD8 infectados no supervivieron, lo que resalta el papel fundamental de la citotoxicidad en la infección por el virus del Ébola. En otro estudio realizado en primates infectados con virus Marburgo o Ébolaque, se les administró IgG de otros monos que supervivieron a estas infecciones y se observó una protección de estos primates ante la infección por el virus del Ébola, en comparación con otro grupo de primates a los que no se les administró IgG. Este estudio contradice la idea de que la inmunidad celular citotóxica es la de mayor importancia en la infección por el virus del Ébola. En conclusión, parece razonable considerar que ambas respuestas, la humoral y la celular, juegan un papel fundamental en la defensa del huésped infectado por el virus del Ébola (Figura 4).

Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación es menor a 10 días, considerando el tiempo entre la infección y la aparición de los síntomas. Las manifestaciones clínicas ocurren entre los días 10 a 21 a partir del contacto.²⁵

Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes están: fiebre súbita mayor a 37.5°C, fatiga, pérdida del apetito, vómito, diarrea, cefalea, dolor abdominal, artralgias, erupciones cutáneas, anorexia, dolor de garganta, taquipnea, choque y hemorragias (Cuadro 2).^{22,25,26} En algunos brotes la taquipnea se asoció con mayor mortalidad.²² Algunos pacientes pueden padecer neuropatía periférica en los miembros inferiores.

Complicaciones

La mayor parte de las muertes condicionadas por la infección por el virus del Ébola se deben

principalmente a disfunción multiorgánica, choque séptico o coagulación intravascular diseminada. También se sospecha que las anomalías electrolíticas, como hipocalcemia y los cambios de volumen, pueden causar arritmias cardíacas y muerte súbita en algunos pacientes.^{22,26} En varios pacientes se informó que la hipoalbuminemia, hipocalcemia, elevación de amilasa y de la fosfatasa alcalina se asocian con mayor mortalidad en los pacientes infectados con el virus del Ébola.²⁶

Diagnóstico

Realizar una historia clínica adecuada y una exploración física exhaustiva (siguiendo las medidas de bioseguridad y con equipo de protección adicional, que incluye guantes, mascarillas, protectores oculares, mandil impermeable y en lo posible desechable) nos ayudará a descartar signos y síntomas parecidos a los del virus del Ébola.²⁷ Las medidas de control de infección deben aplicarse a todos los pacientes sintomáticos que tienen un riesgo identificable de padecer enfermedad por el virus del Ébola.²⁷ Para determinar infección por virus del Ébola deben hacerse pruebas en conjunto con los departamentos de salud locales, estatales y reportar a la dirección general de epidemiología.²⁸

La enfermedad por el virus del Ébola tiene cinco periodos clave de acuerdo con su historia natural: infección, detección, atención, recuperación o muerte y transmisión del virus; este último se puede dar en cualquier momento de la enfermedad (aparición de los síntomas \pm 5 días); la Organización Mundial de la Salud estableció el periodo de contagio entre 2 y 21 días.²⁵

La clasificación temprana de personas que han estado expuestas al virus debido a viajes o contacto con casos confirmados de Ébola es de vital importancia y se hace de la siguiente manera:²⁹

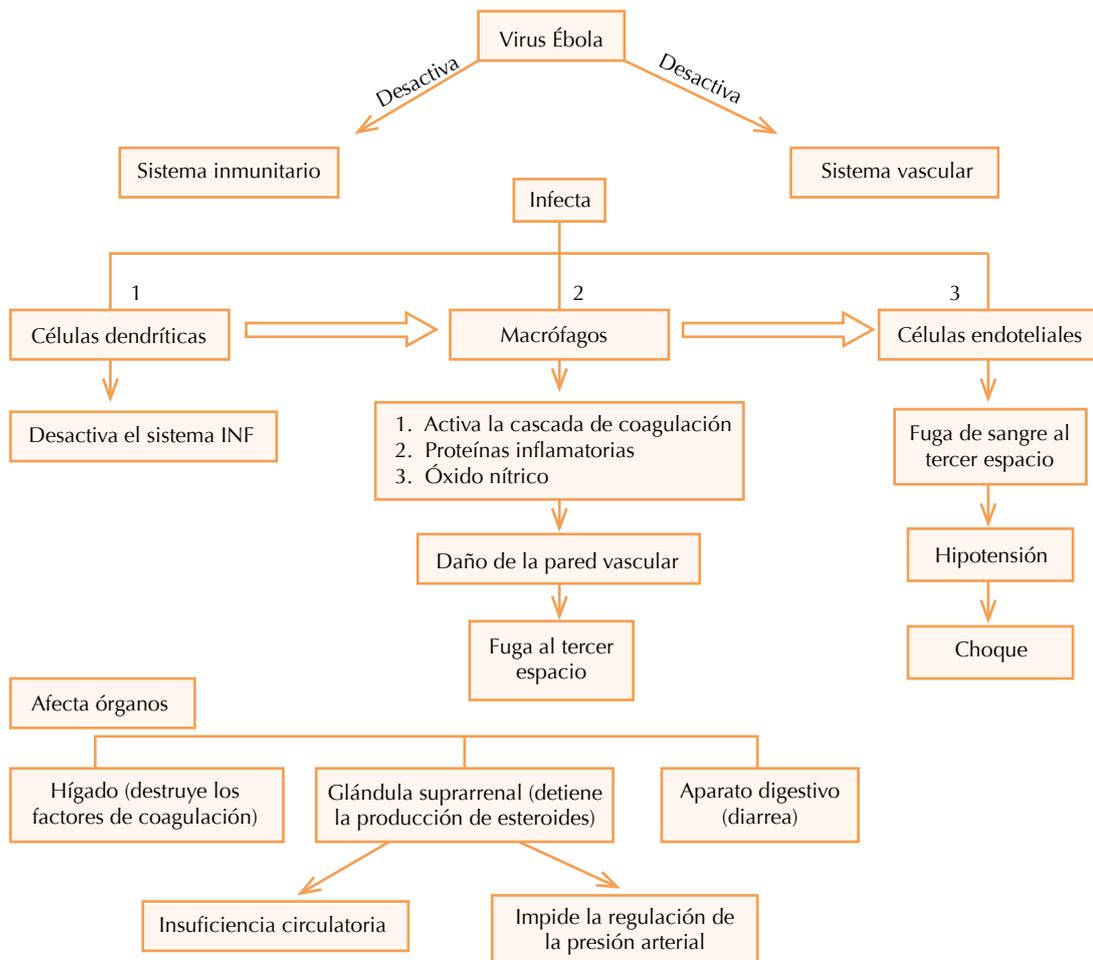


Figura 4. Alteraciones fisiopatológicas del virus del Ébola.

Caso sospechoso

Es una persona viva o muerta con enfermedad después de haber tenido contacto con caso sospechoso, probable o definitivo de Ébola, animal muerto y con tres o más síntomas incluida la fiebre >37.5°C.^{28,29}

Caso probable

Presencia de enfermedad en un caso sospechoso de tener virus del Ébola que fue evaluado por

un médico y que tiene una relación directa epidemiológica con un caso confirmado o no, pero sin pruebas de laboratorio confirmadas.^{25,30}

Caso confirmado

Es un caso sospechoso que se confirma por:^{25,30}

1. Prueba transcriptasa inversa de polimerasa de reacción en cadena (RT PCR).^{25-31,33}
2. Prueba de inmunoabsorción enzimática (ELISA).^{25,32}



Cuadro 2. Principales manifestaciones clínicas y alteraciones bioquímicas de los pacientes con enfermedad por virus del Ébola

Síntomas (%)	Estudios de laboratorio
Fiebre súbita (87)	Leucopenia
Fatiga (76)	Plaquetopenia
Pérdida de apetito (64)	Elevación de enzimas hepáticas
Vómito (68)	
Diarrea (65)	
Cefalea (56-74)	
Dolor abdominal (44)	
Artralgias, mialgias (50-79)	
Erupciones cutáneas (75)	
Anorexia	
Dolor de garganta (68-73)	
Hemorragias (40-50)	
Alteraciones oculares	
Taquipnea	
Choque	

3. Detección de antígenos.^{25,31,32}
4. Aislamiento o cultivo del virus: es lenta y peligrosa porque se trabaja con el virus activo.^{25,31,32}

El diagnóstico temprano resulta primordial para el personal médico, familiares y personas que pudieron haber estado en contacto directo con el cuerpo *post mortem*.²⁹

Las manifestaciones clínicas son muy similares a las de otras entidades, por lo que debemos considerar de manera inicial los siguientes diagnósticos diferenciales: paludismo, malaria, fiebre tifoidea, shigelosis, cólera, leptospirosis, fiebre hemorrágica asociada con otros virus, meningitis, hepatitis, entre otras.^{26,33-35}

La prueba rápida de sangre de secuencias específicas de ARN se realiza por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa y antígenos virales por ELISA: éstos se realizarán tres a diez días después de la aparición de los

síntomas. Para minimizar el riesgo de exposición en los laboratorios, se sugiere realizar el diagnóstico presuntivo y diferencial únicamente con técnicas moleculares.^{36,37}

Los cambios ocasionados en el genoma por el virus del Ébola dan como prioridad la vigilancia cuidadosa para asegurar la continua sensibilidad del diagnóstico por RT PCR. La detección de antígenos se puede utilizar como prueba confirmatoria para el diagnóstico inmediato.³⁸

Para dar de alta a un paciente se requieren dos pruebas de PCR negativas en un lapso de 48 horas; según la Organización Mundial de la Salud, en pacientes que no tienen signos ni síntomas, la prueba de anticuerpos es útil para evaluar la existencia de infección pasada y valorar la respuesta inmunitaria.^{26,30} Los estudios diagnósticos se deben realizar en pacientes sintomático con cualquier riesgo de exposición al virus del Ébola y que manifiesten síntomas. Las pruebas no se justifican cuando el paciente esté asintomático con riesgo de exposición, posteriormente se aprobarán los estudios cuando aparezcan los síntomas y se descartarán cuando no haya riesgo identificable.³⁰

El virus del Ébola requiere ser manipulado en un nivel de bioseguridad equivalente (BSL-4).^{30,39} Los ensayos moleculares para diagnóstico pueden realizarse en bioseguridad nivel 3 (BSL-3) e, incluso, BSL-2, siempre que la muestra haya sido inactivada.³⁰

Aunado al difícil diagnóstico del Ébola, se han detectado problemas en la obtención de las muestras de sangre (religión, miedo, ignorancia), por lo que se han buscado alternativas para su diagnóstico, como los fluidos orales, lo que permitiría reducir los tiempos para la confirmación, aunque éstos aún se encuentran en desarrollo (Figura 5).⁴⁰⁻⁴²

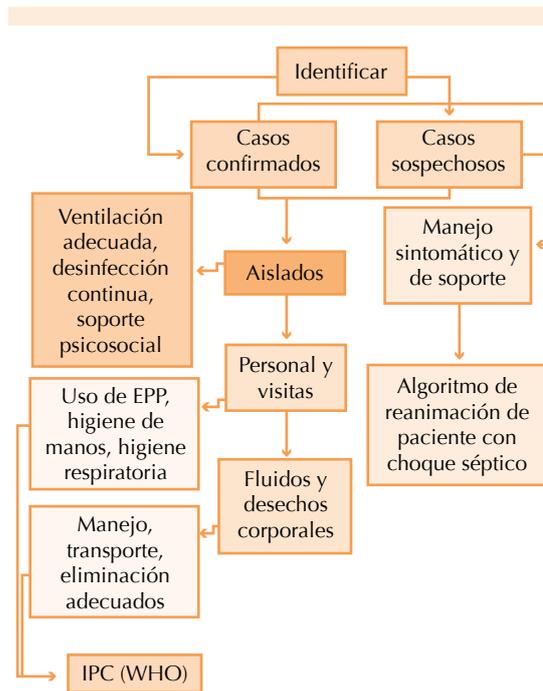


Figura 5. Algoritmo de tratamiento de casos confirmados o sospechosos de enfermedad por el virus del Ébola.⁵⁻⁸

Tratamiento

A pesar de los grandes avances que ha tenido la industria farmacéutica en los últimos años, no se ha podido desarrollar un tratamiento eficaz contra la enfermedad por virus del Ébola y menos aún, una vacuna para su prevención. En la actualidad se realizan diversos trabajos en el desarrollo de opciones terapéuticas, como elfavipiravir, BCX4430 y brincidofovir. Otras opciones terapéuticas que se han implementado son la administración de inmunomoduladores (agonistas de receptores de estrógenos e interferón).⁴³ El favipiravir es un análogo de nucleótidos que inhibe de forma selectiva la transcripción del ARNr viral. En experimentos murinos se ha observado que su administración en el sexto día de infección por virus del Ébola disminuye la viremia, aminora los signos clínicos y bioquímicos de la enfermedad; asimismo, disminuye en 100%

la mortalidad en los ratones.⁴⁴ BCX4430 es un análogo sintético de adenosina que *in vitro* e *in vivo* se ha observado que tiene alta actividad contra los filovirus y otros virus ARN y actúa inhibiendo la ARN polimerasa. Se reportó una protección en macacos a los que se le administró 48 horas después de ser infectados con virus de Marburgo.⁴⁵ ZMapp es la combinación de tres anticuerpos monoclonales “humanizados” contra la proteína GP de EBOV. Este tratamiento ha demostrado eficacia en humanos al administrarse a dos trabajadores estadounidenses y un español infectados, uno de sus tres anticuerpos es el ZMAB; éste es específico y se obtiene de *Nicotiana benthamiana*.⁴⁶

Las medidas generales establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) son la única forma eficaz y segura del control y prevención de la enfermedad por virus del Ébola. Éstas se deben acatar y aplicar estricta y cuidadosamente. Estas medidas establecen que al identificar un caso sospechoso o confirmado de enfermedad por virus del Ébola se debe aislar al paciente inmediatamente en un cuarto con adecuada ventilación que tenga su propio baño, que debe mantenerse limpio y desinfectado constantemente. Otro aspecto importante es que toda persona, cualquier trabajador de la salud o visitas, que entre en contacto con el enfermo debe usar el equipo de protección personal adecuado, que incluye: gorro, visor, cubrebocas, bata, guantes y botas, de preferencia desechables que se deben quitar inmediatamente después de retirarse del cuarto de aislados.⁴⁷

Los puntos marcados para la protección para los trabajadores de la salud y para los demás pacientes son:^{48,49}

- Higiene de manos: se debe realizar antes y después del contacto con el paciente.
- Prevención de heridas con objetos punzo-cortantes.



- Higiene respiratoria: de parte de las personas con tos o estornudos.
- Tratar con cuidado las secreciones de los pacientes infectados siguiendo rutas establecidas y manejo en contenedores indicados.
- Trasladar los desechos contaminados al lugar comisionado para su tratamiento.

El tratamiento que se puede ofrecer a un paciente con enfermedad por virus del Ébola es de soporte y sintomático, seguir el protocolo de choque séptico, apegarse al plan A, B y C para tratar la deshidratación causada por episodios de diarrea y vómito que podemos evitarlo administrando metoclopramida con la vigilancia de signos extrapiramidales, y clorpromazina. Si el paciente tiene dispepsia, ésta cede con omeprazol y en niños menores de 10 años puede administrarse trisilicato de magnesio; deben vigilarse continuamente los signos vitales y la glucemia para el tratamiento con dextrosa antes de que ocurran signos de hipoglucemia; diazepam está indicado ante la aparición de crisis convulsivas en un paciente confundido pero cooperador; si nos encontramos ante un paciente confundido, agresivo y no cooperador está indicada la administración de haloperidol.⁵⁰

El avance más reciente que se ha publicado respecto al tratamiento del Ébola es el presentado por la empresa japonesa Fujifilm, que comenzará con los estudios de la eficacia de su fármaco contra el Ébola. Respecto a Avigan, cuya molécula en cuestión, favipiravir (o "T 750"), era ante todo un antigripal, estudios en ratones demostraron su eficacia contra el virus del Ébola, mismo que en la actualidad se administra de manera experimental.⁵¹

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Fiebre hemorrágica del Ébola en Sudán, 1976. *Bull World Health Organ* 1978;56:247-270.
2. Organización Mundial de la Salud. Fiebre hemorrágica del Ébola, 1976. Informe de una convención internacional. *Bull World Health Organ* 1978;56:271-293.
3. Cox NJ, McCormick JB, Johnson KM, Kiley MP. Evidence for two subtypes of Ebola virus based on oligonucleotide mapping of RNA. *J Infect Dis* 1983;147:272-275.
4. Heymann DL, Weisfeld JS, Webb PA, Johnson KM, et al. Ebola hemorrhagic fever: Tandala, Zaire, 1977-1978. *J Infect Dis* 1980;142:372-376.
5. Baron RC, McCormick JB, Zubeir OA. Ebola virus disease in southern Sudan: hospital dissemination and intrafamilial spread. *Bull World Health Organ* 1983;61:997-1003.
6. Georges AJ, Leroy EM, Renaud AA, Benissan CT, et al. Ebola hemorrhagic fever outbreaks in Gabon, 1994-1997: epidemiologic and health control issues. *J Infect Dis* 1999;179:65-75.
7. Khan AS, Tshioko FK, Heymann DL, Le Guenno B, et al. The reemergence of Ebola hemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis* 1999;179:76-86.
8. Organización Mundial de la Salud. Fiebre hemorrágica del Ébola-Sudáfrica. Registro epidemiológico semanal 1996;71:359.
9. Okware SI, Omaswa FG, Zaramba S, Opio A, et al. An outbreak of Ebola in Uganda. *Trop Med Int Health* 2002;7:1068-1075.
10. Organización Mundial de la Salud. Brote(s) de la fiebre hemorrágica del Ébola, Congo y Gabón, octubre de 2001-julio de 2002. Registro epidemiológico semanal 2003;78:223-225.
11. Formenty P, Libama F, Epelboin A, Allangar Y, et al. Outbreak of Ebola hemorrhagic fever in the Republic of the Congo, 2003: a new strategy? *Med Trop (Mars)* 2003;63:291-295.
12. Organización Mundial de la Salud. Fiebre hemorrágica del Ébola en la República del Congo. Registro epidemiológico semanal 6 de enero de 2004.
13. Organización Mundial de la Salud. Brote de la fiebre hemorrágica del Ébola en Yambio, Sudán del sur. Abril-junio 2004. Registro epidemiológico semanal 2005;80:370-375.
14. Organización Mundial de la Salud. Fiebre hemorrágica del virus del Ébola, República Democrática del Congo-Actualización. Registro epidemiológico semanal 2007;82:345-346.
15. MacNeil A, Farnon EC, Morgan OW, Gould P, et al. Filovirus outbreak detection and surveillance: lessons from Bundibugyo. *J Infect Dis* 2011;204:761-767.
16. Organización Mundial de la Salud. Fin del brote de la enfermedad del Ébola en la República Democrática del Congo. Alerta y respuesta global 17 de febrero de 2009.
17. Shoemaker T, MacNeil A, Balinandi S, Campbell S, et al. Reemerging Sudan Ebola virus disease in Uganda, 2011. *Emerg Infect Dis* 2012;18:1480-1483.
18. Albariño CG, Shoemaker T, Khristova ML, Wamala JF, et al. Genomic analysis of filoviruses associated with four viral hemorrhagic fever outbreaks in Uganda and

- the Democratic Republic of the Congo in 2012. *Virology* 2013;442:97-100.
19. Ebola Response Roadmap Situation Report. (Reporte de situación de la OMA para el brote de Ébola de África del Oeste en 2014): diciembre de 2014.
 20. Ansari AA. Clinical features and pathobiology of Ebola virus infection. *J Autoimmun* 2014;55:2-9.
 21. Ortiz J. Guía de bolsillo para el manejo del virus Ébola. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social 2014;1:11-20.
 22. Wong G, Kobinger GP, Qiu X. Characterization of host immune responses in Ebola virus infections. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:781-790.
 23. Martinez O, Johnson JC, Honko A, Yen B, et al. Ebola virus exploits a monocyte differentiation program to promote its entry. *J Virol* 2013;87:3801-3814.
 24. Draft who list of personal protective equipment for infection and prevention control with focus on Ebola classified by donation priority; 20 de octubre de 2014.
 25. Maganga GD, Kapetshi J, Berthet N, Pharm D, et al. Ebola virus disease in the Democratic Republic of Congo. *N Engl J Med* 2014;371:1-9.
 26. Meeting summary of the WHO consultation on potential Ebola therapies and vaccines. Geneva, Switzerland, 2014.
 27. SSA. Aviso preventivo de viaje a los países africanos: Guinea, Liberia y Sierra Leona ante brotes de enfermedad por virus ébola; 20 de octubre de 2014.
 28. Wolz A. Face to face with Ebola—an emergency care center in Sierra Leone. *N Engl J Med* 2014;371:1081-1083.
 29. World Health Organization. Laboratory guidance for the diagnosis of Ebola virus disease, interim recommendations. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/134009/1/WHO_EVD_GUIDANCE_LAB_14.1_eng.pdf
 30. Aylward B, Barboza P, Bawo L, Bertherat E, et al. Ebola virus disease in West Africa—the first 9 months of the epidemic and forward projections. *N Engl J Med* 2014;371:1481-1495.
 31. Ksiazek TG, West CP, Rollin PE, Jahrling PB, Peters CJ. ELISA for the detection of antibodies to Ebola viruses. *J Infect Dis* 1999;179:192-198.
 32. Chertow DS, Kleine C, Edwards JK, Scaini R, et al. Ebola virus disease in West Africa—clinical manifestations and management. *N Engl J Med* 2014;371:2054-2057.
 33. Bah EI, Lamah MC, Fletcher T, Jacob ST, et al. Clinical presentation of patients with Ebola virus disease in Conakry, Guinea. *N Engl J Med* 2015;372:40-47.
 34. Fowler RA, Fletcher T, Fischer WA, Lamontagne F, et al. Caring for critically ill patients with ebola virus disease. Perspectives from West Africa. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:733-737.
 35. Centers for Disease, Control and Prevention. Case definition for Ebola Virus Disease (EVD). Disponible en <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/hcp/case-definition.html>.
 36. Towner JS, Rollin PE, Bausch DG, Sanchez A, et al. Rapid diagnosis of Ebola hemorrhagic fever by reverse transcription-PCR in an outbreak setting and assessment of patient viral load as a predictor of outcome. *J Virol* 2004;78:4330-441.
 37. Gire SK, Goba A, Andersen KG, Sealfon RS, et al. Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak. *Science* 2014;345:1369-1372.
 38. Ansari AA. Clinical features and pathobiology of ebolavirus infection. Department of Pathology & Laboratory Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA 30322, USA; sept 2014.
 39. Formenty P, Leroy EM, Epelboin A, Libama F, et al. Detection of Ebola virus in oral fluid specimens during outbreaks of Ebola virus hemorrhagic fever in the Republic of Congo. *Clin Infect Dis* 2006;42:1521-1526.
 40. Chan M. Ebola virus disease in West Africa—no early end to the outbreak. *N Engl J Med* 2014;371:1183-1185.
 41. Heinz Feldmann. Ebola—a growing threat? *N Engl J Med* 2014;371:1375-1378.
 42. Lyon GM, Mehta AK, Varkey JB, Brantly K, et al. Virus disease in the United States clinical care of two patients with Ebola for the emory serious communicable diseases Unit. *N Engl J Med* 2014;371:1-7.
 43. Oestereich L, Lütke A, Wurr S, Rieger T, et al. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. *Elsevier* 2014;105:17-21.
 44. Stock I. Marburg and Ebola hemorrhagic fevers—pathogens, epidemiology and therapy. *Med Monatsschr Pharm* 2014;37:324-330.
 45. Zhang Y, Li D, Jin X, Huang Z. Fighting Ebola with ZMapp: spotlight on plant-made antibody. *Sci China Life Sci* 2014;57:987-988.
 46. Allegran B, Christophe J, Eremin S, Formety P, et al. Interim infection prevention and control guidance for care of patients with suspected or confirmed filovirus hemorrhagic fever in health-care settings, with focus on ebola. WHO, 2014.
 47. WHO Guidance for immunization programmes in the African region in the context of Ebola. WHO information. Note version October 2014.
 48. WHO. Infection, prevention and control (IPC) Guidance Summary, Ebola guidance package, 2014.
 49. WHO. Clinical management of patients with viral hemorrhagic fever, interim emergency guidance-generic draft for west African adaptation, march 2014.
 50. Kreuels B, Wichmann D, Emmerich P, et al. A case of severe Ebola virus infection complicated by gram-negative septicemia. *N Engl J Med* 2014;371:2394-2401.
 51. Bray M, Mahanty S. Ebola hemorrhagic fever and septic shock. *J Infect Dis* 2003;188:1613-1617.



Hipoglucemia autoinmunitaria (síndrome de Hirata). Comunicación de un caso en la Ciudad de México

RESUMEN

El síndrome de hipoglucemia autoinmunitaria o síndrome de Hirata es extremadamente poco frecuente; se ha descrito en orientales mayores de 40 años en ambos sexos. Se relaciona con fármacos y enfermedades reumatológicas y debido a que en México no existen casos reportados, éste sería el primer caso en nuestra población. Se comunica el caso de una paciente de 71 años, de raza mestiza y nacionalidad mexicana. Quince días previos a su ingreso tuvo infección de vías respiratorias bajas tratada con azitromicina con alivio de los síntomas. La paciente fue trasladada a Urgencias por pérdida del estado de alerta, sin relajación de esfínteres ni movimientos anormales, glucemia de 32 mg/dL, administración de 50 g de glucosa IV, con recuperación del estado de conciencia *ad integrum*. La paciente refirió que en días previos tuvo diaforesis, desorientación, disartria y somnolencia. Exploración física normal. Las concentraciones de insulina estaban sumamente elevadas, con concentraciones elevadas del péptido C y proinsulina. Los estudios de imagen no mostraron tumores en el páncreas, los anticuerpos antiinsulina fueron positivos. La tipificación de HLA clase II mostró los alelos DRB1*04 y DQB1*03*02 asociados comúnmente con el síndrome de Hirata.

Palabras clave: hipoglucemia autoinmunitaria, síndrome de Hirata, azitromicina.

Autoimmune hypoglycemia (Hirata's syndrome). A case report in Mexico City

ABSTRACT

Autoimmune hypoglycemia (Hirata's syndrome) is an extremely rare cause of hypoglycemia, well known in oriental populations. It's frequently associated to certain drugs and rheumatologic diseases. This would be the first case report in Mexico. This paper reports the case of a 71-year-old Mexican female, who had 15 days before admission a lower respiratory tract infection treated and relieved with azithromycin. Patient arrived to the emergency department for loss of consciousness without loss of sphincter control or abnormal movements. A plasma glucose of 32 mg/dL was recorded, administration of 50g of glucose IV, with full recovery of state of alert. She has a history of several days before admission of spontaneous diaphoresis, disorientation, dysarthria and somnolence. Physical examination was entirely normal. Laboratory results revealed extremely high insulin levels, as well as C-peptide

Pamela Orozco-Olguín¹
Ricardo Daniel Romero-Morelos²
Medardo Quintero-Beltrán³
Miguel Ahumada-Ayala⁴

¹ Médico residente de Medicina Interna.

² Médico interno de pregrado.

³ Médico Internista.

⁴ Maestro emérito, Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, Endocrinólogo. Hospital Ángeles Pedregal, México, DF.

Recibido: 4 de marzo 2014

Aceptado: 13 de mayo 2015

Correspondencia: Dra. Pamela Orozco Olguín
pamela_orz@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Orozco-Olguín P, Romero-Morelos RD, Quintero-Beltrán M, Ahumada-Ayala M. Hipoglucemia autoinmunitaria (síndrome de Hirata). Comunicación de un caso en la Ciudad de México. Med Int Méx 2015;31:465-471.

and proinsulin. Imaging studies were negative for the presence of pancreatic tumors. Serum anti-insulin antibodies were positive. HLA typing revealed DRB1*04 and DQB1*03:02, commonly associated with Hirata's syndrome.

Key words: insulin autoimmune syndrome, autoimmune hypoglycemia, Hirata's syndrome, azithromycin.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 71 años de edad, originaria de Puebla, y residente de la Ciudad de México, sin antecedentes heredofamiliares de importancia. Refirió antecedente de instrumentación lumbar hacía cinco años por radiculopatía, histerectomía hacía cinco años por miomatosis uterina y safenectomía bilateral hacía tres años por insuficiencia venosa crónica. Hipertensión arterial sistémica de 15 años de evolución en tratamiento con losartán/hidroclorotiazida 50/12.5 mg cada 24 horas y metoprolol 100 mg cada 24 horas, negó padecimientos alérgicos, transfusionales y traumáticos. Negó el antecedente de diabetes o administración de insulina o hipoglucemiantes orales. Con antecedente de haber tenido 15 días previos a su ingreso un cuadro de infección de vías respiratorias bajas caracterizado por tos con expectoración hialina, fiebre no cuantificada, sin predominio de horario, acompañada de escalofríos y diaforesis. Fue tratada con azitromicina 500 mg/24 h, vía oral durante tres días, con alivio del cuadro respiratorio. Inició su padecimiento actual el día de su ingreso al ser encontrada por sus familiares con pérdida del estado de alerta de tiempo no especificado, los familiares negaron pérdida de control de esfínteres o movimientos anormales, por lo que fue trasladada en ambulancia a urgencias, durante su traslado se realizó glucemia capilar que reportó 32 mg/dL, por lo que se administraron 50 g glucosa IV

con recuperación el estado de alerta *ad integrum*. Al llegar al servicio de urgencias se tomó una segunda glucemia capilar que reportó 82 mg/dL; ya con la paciente alerta, al interrogatorio dirigido refirió diaforesis, desorientación, disartria y somnolencia en los días previos a su ingreso. A la exploración física, la paciente estaba alerta, orientada y sin datos relevantes. Se ingresó al hospital para su estudio, se le realizó prueba de ayuno de 48 horas que fue suspendida a las 12 horas por padecer glucosa capilar de 35 mg/dL, se realizó curva de tolerancia a la glucosa encontrando una glucosa basal de 58, con glucemias de 187 y 185 a los 90 y 120 minutos, respectivamente (Cuadro 1). Las mediciones de insulina durante la prueba oral de tolerancia a la glucosa se encontraron extraordinariamente elevadas (arriba de 8,000, Cuadro 2). La concentración de péptido C resultó elevada: 11.4 (0.90-7.10), al igual que la proinsulina 757.7 (<18.8), por lo que inicialmente se sospechó un insulinooma. Con la intención de buscar ese tumor, se realizaron diversos estudios que incluyeron pancreatotomografía dinámica (Figura 1), resonancia magnética nuclear de páncreas con gadolinio (Figura 2), ultrasonido transendoscópico de páncreas (Figura 3), tomografía por emisión de positrones con galio 67 (Figura 4), arteriografía del tronco celiaco con estimulación con calcio (Cuadro 3 y Figura 5). Todos los estudios resultaron normales o negativos para la existencia de insulinooma. Se solicitaron marcadores hormonales de neoplasia

Cuadro 1. Curva de tolerancia a la glucosa

	Valor	Intervalo
Glucosa basal	58	(70-110)
30 min	147	(100-170)
60 min	148	(90-160)
90 min	187	(90-160)
120 min	185	(75-125)
180 min	166	(70-110)

Cuadro 2. Curva de insulina

	Valor	Intervalo
Insulina basal	8,830	(6-27)
30 min	9,984	(25-230)
60 min	11,245	(18-276)
90 min	9,240	(16-190)
120 min	10,504	(16-166)
180 min	10,711	(0.5-50)



Figura 1. Pancreatografía dinámica, sin datos de insulinoma.

endocrina múltiple, mismos que no confirmaron esa posibilidad. Ante la sospecha de un síndrome de hipoglucemia autoinmunitaria, se solicitaron concentraciones de anticuerpos antiinsulina que se reportaron en 372 (<5). Se realizó la tipificación del HLA clase II, expresando 0 el

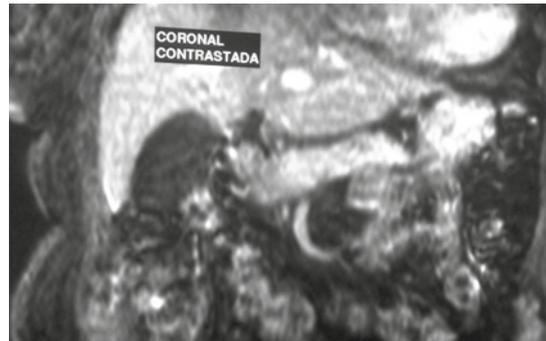


Figura 2. Resonancia magnética nuclear con gadolinio, estudio más sensible, sin evidencia de insulinoma o tumor pancreático.

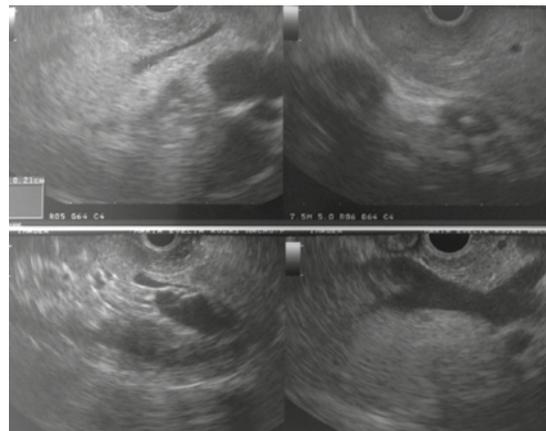


Figura 3. Ultrasonido endoscópico, recomendado como parte del estudio de insulinoma, sin evidencia del mismo.

alelo DRB1*04 y DQB1*03*02, asociados con el síndrome de Hirata; se realizaron otros estudios para identificar el origen de la enfermedad, como enfermedades autoinmunitarias, que resultaron negativos (Cuadro 4).

La paciente fue tratada con prednisona 60 mg VO cada 24 horas durante un mes, con disminución progresiva hasta llegar a 5 mg cada 24 horas (dosis actual), con controles mensuales, sin

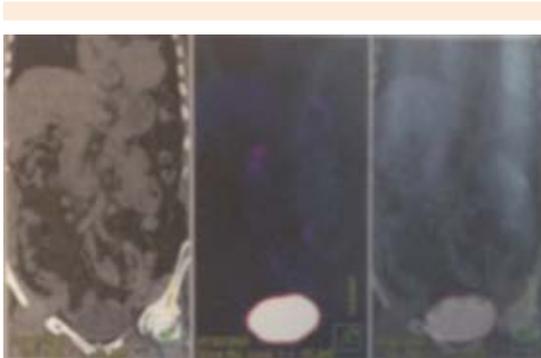


Figura 4. Tomografía por emisión de positrones con galio, que no muestra evidencia de tumor extrapancreático que nos oriente a otro diagnóstico.

Cuadro 3. Insulina de 120 segundos gastroduodenal

Insulina basal	3,489.2	(6-27)
30 minutos	3,339.7	(25-230)
60 minutos	3,821.2	(18-276)
120 minutos	3,906.4	(16-166)

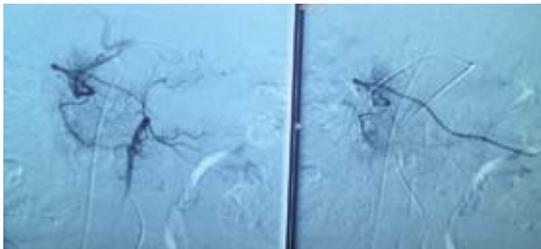


Figura 5. Arteriografía del tronco celiaco con estimulación con calcio, estudio específico cuando se sospecha insulinoma, sin encontrar evidencia del mismo.

negativización de los anticuerpos ni concentraciones de insulina normales, a pesar de un año de tratamiento (Figura 6).

DISCUSIÓN

La hipoglucemia autoinmunitaria, también conocida como síndrome de Hirata, es una

Cuadro 4. Otros estudios que descartan enfermedades autoinmunitarias

Fracción C3 completo	87.7 mg/dL	(76-181)
Fracción C4 completo	8.2 mg/dL	(13.1-52.4)
Factor reumatoide	Negativo	Negativo
VSG	27	0-15 mm/h
Proteína C reactiva	9.96	(0.17-1.10)
Anticuerpos anti-ADN doble hélice	Negativo	Negativo
Electroforesis de proteínas	Negativo	Negativo
Bence-Jones en orina de 24 horas	Negativo	Negativo
Panel de anticuerpos ENA	Negativo	Negativo

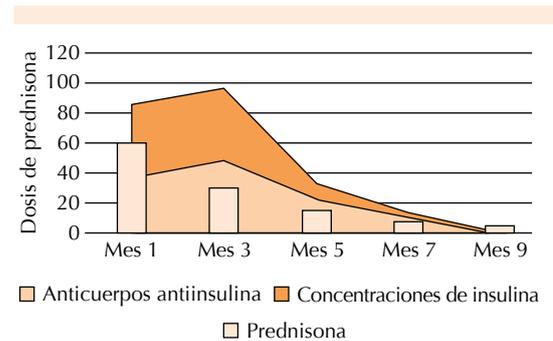


Figura 6. Relación entre el tratamiento, concentraciones de insulina y de anticuerpos.

causa de hipoglucemia extremadamente rara en poblaciones occidentales porque se trata de una enfermedad descrita en pacientes de raza oriental, con aproximadamente 200 casos reportados, mientras que en raza no oriental sólo se han reportado 58 casos. En México no tenemos conocimiento de algún caso previamente informado, por lo que éste sería el primer reporte en nuestro país. La primera descripción clínica la reportó Yukimasa Hirata en 1970, aunque en 1972 se integró el llamado síndrome autoinmunitario de insulina o enfermedad de Hirata; en 1974 el síndrome autoinmunitario de insulina se relacionó con la enfermedad de Graves y en 1983 se encontró asociación con metimazol.^{1,2}



El síndrome afecta predominantemente a individuos mayores de 40 años, con un pico de edad entre 60 y 69 años, sin diferencia entre sexos; la causa más frecuente de la hipoglucemia por insulinismo en el adulto es farmacológica, secundaria a la administración de insulina o antidiabéticos orales; en segundo lugar está la hipoglucemia reactiva y como tercera causa en incidencia, los tumores productores de insulina, como insulinomas o de sustancias que actúan como ella, denominadas *insulina-like* o en el curso de otras enfermedades autoinmunitarias.¹⁻⁴

En los últimos años se ha visto un aumento en la incidencia de cuadros hipoglucémicos causados por anticuerpos específicos contra la insulina, su receptor o la propia célula beta, que se agrupan en el síndrome autoinmunitario de secreción de insulina (SAI), en la mayoría de los pacientes se puede demostrar la coexistencia de otra enfermedad autoinmunitaria y en muchos de los casos a los fármacos administrados contra ellas.¹

El síndrome autoinmunitario de secreción de insulina se relaciona con fármacos que tienen un grupo sulfhidrilo, poder reductor (o ambos), como el metimazol, varios antimicrobianos y ciertos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Chena y su grupo, en una revisión de síndrome de Hirata realizada en 1994 en 197 pacientes con hipoglucemia por síndrome autoinmunitario de secreción de insulina, reportaron que 85 de ellos habían recibido previamente medicación que contenía el grupo sulfhidrilo, de los que 31% remitió en el primer mes y únicamente 6% permaneció durante un tiempo superior a 12 meses.² De acuerdo con Oliveira y colaboradores, aproximadamente 70% estaban relacionados con una exposición previa a fármacos, los que principalmente se relacionan son metimazol en 49%, alfa-mercaptopropionilglicina en 43% y glutatión en 8%; también se ha demostrado una asociación con el ácido lipólico, fundamento importante

porque en la actualidad se incrementa el consumo de complementos alimenticios que tienen este componente. No tenemos informes de que el síndrome autoinmunitario de secreción de insulina se hubiera asociado con ninguno de los fármacos que nuestra paciente recibió.^{1,5-12}

También existe relación con enfermedades reumatológicas, como tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves en 15%, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico. Además, se ha visto asociación del desarrollo de anticuerpos antiinsulina con algunas otras enfermedades hematológicas, que van desde gammapatía monoclonal benigna hasta mieloma múltiple, y en algunos cuadros urticariformes y asma bronquial; estas enfermedades se descartaron en nuestra paciente.^{13,14}

El diagnóstico se basa fundamentalmente en la existencia de hipoglucemia espontánea inferior a 45 mg/dL, sin un patrón definido, de ayuno o posprandial, asociada con hiperinsulinismo endógeno o hiperinsulinemia extrema > 500 U/mL o 6 μ U/mL, las concentraciones de péptido C elevadas confirman que se trata de insulinemia endógena, pero las concentraciones no son tan elevadas como las de la insulina, posiblemente porque la autoinmunidad está dirigida contra la molécula de insulina madura. La prueba confirmatoria son los títulos de anticuerpos antiinsulina (AIAb) muy elevados, en ausencia de anomalías patológicas de páncreas, islotes y la exposición previa a insulina exógena, negatividad en rastreo de sulfonilureas en orina, ausencia de neoplasia,^{1,2} así como asociación con el HLA-II (HLA-DR4, principalmente DRB1*0406, DRB1*0403 y DRB1*0407), se ha encontrado una fuerte relación con el grupo HLA Bw62/CW4.^{1,2,8}

Paradójicamente, puede ocurrir hiperglucemia moderada a severa, debido al "secuestro" de insulina por inmunoglobulinas de la clase IgG,

que evitan la interacción de la insulina con su receptor y dificultan su catabolismo, lo que explica las concentraciones elevadas de insulina a pesar de un péptido C no tan elevado.^{1,3-5,8,15}

Los mecanismos de producción de hipoglucemia en el síndrome autoinmunitario de secreción de insulina parecen deberse a que el anticuerpo policlonal de la insulina va dirigido contra el determinante asparagina de la cadena beta de la insulina y ese anticuerpo puede mimetizar la acción de la insulina sobre su receptor o a la liberación brusca de la insulina desde una reserva circulante asociada con inmunoglobulinas.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con otras entidades que son causas más frecuentes de hipoglucemia, como insulinoma, hipoglucemia facticia o consumo concomitante de fármacos hipoglucemiantes.¹

En esta paciente se realizó diagnóstico diferencial con insulinoma, que se descartó; entre los estudios de imagen que se deben realizar están la tomografía axial computada helicoidal con sensibilidad de 95 a 100% en tumores > 2 cm, arteriografía con sensibilidad de 72%, cateterismo selectivo con estimulación intraarterial de calcio con sensibilidad de 95 a 100%, ultrasonido transendoscópico de páncreas, ecografía intraoperatoria y palpación (sensibilidad de 95 a 100%).^{5,6,8,16}

El síndrome autoinmunitario de secreción de insulina tiende a la remisión espontánea en 80% de los casos tres a seis meses posteriores al retiro del medicamento causante, y no hay recurrencia a pesar de las concentraciones de AIAb elevadas; mientras tanto, el tratamiento actual se basa en la suspensión del fármaco desencadenante, una dieta fraccionada escasa en hidratos de carbono, excepto en el momento de la hipoglucemia, aproximadamente en seis o más colaciones, y corticoesteroides, como

prednisona 30-60 mg/día porque tiene beneficio potencial para la elevación de la glucosa por vía de resistencia a la insulina, así como supresión de la inmunidad. Asimismo, pueden administrarse diazóxido, acarbosa, octreotido y somatostatina, 6-mercaptopurina, azatioprina e, incluso, plasmaféresis. En casos excepcionales resistentes a tratamiento y con hipoglucemias graves sintomáticas, la pancreatectomía, parcial o incluso total, podría ser una opción, aunque la cirugía no está indicada como tratamiento. Se ha demostrado que la pancreatectomía subtotal tiene algunos resultados exitosos y pacientes libres de hipoglucemia. Oliveira y su grupo reportaron siete pacientes posquirúrgicos, de los que en tres se encontró hiperplasia de la célula beta, suponiendo que la existencia de esta enfermedad condiciona a largo plazo la proliferación de tales células, por las concentraciones aumentadas de péptido C en ellas.^{1,5,6,8,16,17}

Arichika y colaboradores realizaron un estudio con maizena, que se considera un polisacárido resistente a la digestión, que disminuye su absorción, y se ha prescrito en el tratamiento de la hipoglucemia, en pacientes con glucogenosis tipo I y diabetes mellitus tipo 1 con mal control de glucosa. En ese estudio se demostró que el consumo de la maizena disminuye los ataques de hipoglucemia en el síndrome autoinmunitario de insulina.^{5,8}

Nuestra paciente no tenía antecedentes de herencia oriental; sin embargo, al realizar el estudio del sistema HLA, fue concordante con los casos descritos de enfermedad de Hirata, por lo que podemos asumir algún tipo de influencia étnica y genética, así como la posible asociación de azitromicina como fármaco desencadenante. Además, la paciente tuvo un comportamiento inusual, con aumento de las concentraciones de insulina y de anticuerpos antiinsulina, a pesar de que en la bibliografía se reporta remisión de la enfermedad en los primeros seis meses y la



paciente, hasta la fecha, persiste con concentraciones aumentadas de insulina y de anticuerpos antiinsulina positivos.

REFERENCIAS

- Martínez-Ortega AJ, et al. Enfermedad de Hirata: a propósito de un caso. *Med Clin (Barc)* 2013.
- Chena JA, et al. Hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno autoinmune. A propósito de un caso y revisión de la bibliografía. *Endocrinol Nutr* 2002;49:171-175.
- Uchigata Y, Hirata Y. Insulin autoimmune syndrome (IAS, Hirata disease) *Endocrine and Organ Specific Autoimmunity Chapter 7*. 2012;133-148.
- Arichika D, et al. Insulin autoimmune syndrome in a health supplement user: the effectiveness of cornstarch therapy for treating hypoglycemia. *Intern Med* 2013;52:369-372.
- Tsuneyoshi K, Moriwaki Y. Insulin autoimmune syndrome in a patient with ANCA-associated glomerulonephritis. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2008;1:1-2.
- Okazaki-Sakai S, Yoshimoto S, Yagi K, Wakasugi T, et al. Insulin autoimmune syndrome caused by an adhesive skin patch containing loxoprofen-sodium. *Intern Med* 2013;52:2447-2451.
- Matsushita S, Takahashi K. Allele specificity of structural requirement for peptides bound to HLA-DRB1*0405 and -DRB1*0406 complexes: Implication for the HLA-associated susceptibility to methimazole-induced insulin autoimmune syndrome. *J Exp Med* 1994;180:873-883.
- Oliveira MR, Balarini LGA, Batista PPA, Fletuss FML, Valsman M. Insulin autoimmune syndrome: case report. *Sau Paulo Med J* 2004;122:178-180.
- Takeuchi Y, Miyamoto T. Insulin autoimmune syndrome possibly caused by alpha lipoic acid. *Intern Med* 2007;46:237-239.
- Bae SM, Bae MN, et al. Recurrent insulin autoimmune syndrome caused by α -lipoic acid in type 2 diabetes. *Endocrinol Metab* 2013;28:326-330.
- Roh E, Kim YA, Ku EJ. Two cases of methimazole-Induced insulin autoimmune syndrome in Graves' disease. *Endocrinol Metab* 2013;28:55-60.
- Cavaco B, Uchigata Y, Porto T. Hypoglycaemia due to insulin autoimmune syndrome: report of two cases with characterisation of HLA alleles and insulin autoantibodies. *Eur J Endocrinol* 2001;145:311-316.
- Gomez-Cruz MJ, et al. Severe hypoglycemia secondary to methimazole-induced insulin autoimmune syndrome in a 16-year-old African-American male. *Pediatric Diabetes* 2012;13:652-655.
- Halsall DJ, et al. Hypoglycemia due to an insulin-binding antibody in a patient with an IgA kappa myeloma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2013-2016.
- Alves C, Constanza J, De León D, Snider K, Stanley C. A novel atypical presentation of insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease) in a child. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013;26:1163-1166.
- Kang SM, et al. Type B insulin-resistance syndrome presenting as autoimmune hypoglycemia, associated with systemic lupus erythematosus and interstitial lung disease. *Korean J Intern Med* 2013;28:98-102.
- Lupsa BC, Chong AY, Cochran EK, Soos MA, et al. Autoimmune forms of hypoglycemia. *Md-Journal, Lippincott Williams & Wilkins*, 2009;141-152.



Tratamiento de la pancreatitis aguda grave con bloqueo epidural

RESUMEN

El bloqueo epidural es una estrategia terapéutica poco evaluada en pancreatitis aguda que repercute en el control del dolor y en el mantenimiento del flujo sanguíneo esplácnico y microcirculación pancreática. Se comunica el caso de un paciente de 30 años de edad que ingresó con pancreatitis aguda grave y dolor abdominal intenso a pesar del tratamiento con analgésicos por vía sistémica. Se realizó bloqueo epidural a nivel de L1-L2 con catéter dirigido cefálico y se inició infusión a base de bupivacaína y fentanil. Una vez iniciada la infusión, remitió el dolor y se controlaron las manifestaciones sistémicas y locales de la pancreatitis aguda grave. No existe consenso para la administración del bloqueo epidural en pacientes con pancreatitis aguda grave; sin embargo, se ha observado en estudios experimentales y en estudios clínicos pequeños que el bloqueo epidural en pancreatitis aguda grave controla el dolor y repercute de manera positiva en la perfusión esplácnica y en el flujo sanguíneo pancreático. Se requieren estudios clínicos controlados para validar esta alternativa terapéutica.

Palabras clave: pancreatitis aguda grave, bloqueo epidural, dolor, microcirculación.

Raúl Carrillo-Esper¹
Jorge Luis Pineda-Castillejos²
Itzel Lazcano-Romano²

¹ Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur.

² Servicio de Medicina Interna, Hospital General Dr. Manuel Gea González.

Management of severe acute pancreatitis with epidural blockade

ABSTRACT

Epidural blockade (EB) is a therapeutic strategy poorly evaluated in acute pancreatitis that impacts on pain control and maintenance of splanchnic blood flow and pancreatic microcirculation. This paper reports the case of a 30-year-old male patient who entered with severe acute pancreatitis and severe abdominal pain despite treatment with systemic analgesics. Epidural blockade was performed at L1-L2 directed with a cephalic catheter and infusion was started based on bupivacaine and fentanyl. After starting the infusion, pain referred and systemic and local manifestations of the severe acute pancreatitis were controlled. There is no consensus for the use of epidural blockade in patients with severe acute pancreatitis; however, it has been observed in experimental studies and small clinical studies that the use of epidural blockade in severe acute pancreatitis controls pain and impacts positively on splanchnic perfusion and pancreatic blood flow. It requires controlled clinical studies to validate this therapeutic alternative.

Key words: severe acute pancreatitis, epidural block, pain, microcirculation.

Recibido: 9 de marzo 2015

Aceptado: 19 de mayo 2015

Correspondencia: Dr. Jorge Luis Pineda Castillejos
Unidad de Terapia Intensiva
Fundación Clínica Médica Sur
Puente de Piedra 150
14050 México, DF
george_pincer@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Carrillo-Esper R, Pineda-Castillejos JL, Lazcano-Romano I. Tratamiento de la pancreatitis aguda grave con bloqueo epidural. Med Int Méx 2015;31:472-477.



ANTECEDENTES

La pancreatitis aguda grave es una enfermedad secundaria a un proceso inflamatorio, caracterizada por autodigestión del páncreas mediante la acción de las enzimas pancreáticas, lo que provoca la liberación de citocinas y respuesta inflamatoria sistémica acompañada de disfunción orgánica múltiple.¹ En México, la Secretaría de Salud reportó en 2005 a la pancreatitis aguda grave como la decimosexta causa de mortalidad intrahospitalaria; contribuye a 0.5% de la mortalidad global en nuestro país.² El dolor en la pancreatitis aguda grave es un problema importante y de difícil tratamiento que requiere dosis elevadas de analgésicos, incluidos opiáceos, esquema terapéutico que puede asociarse con eventos adversos significativos. El bloqueo epidural puede ser una alternativa para el tratamiento del dolor en pacientes con pancreatitis aguda grave que no muestran respuesta al tratamiento analgésico convencional.^{3,4} Asimismo, estudios experimentales en modelos animales de pancreatitis aguda grave han demostrado que el bloqueo epidural mejora la perfusión esplácnica, que se asocia con mejor evolución y pronóstico.⁵ El objetivo de este trabajo es, con base en la comunicación de un caso, evaluar la evidencia científica publicada acerca del papel del bloqueo epidural como parte del tratamiento integral de la pancreatitis aguda grave.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 30 años de edad, con antecedente de colecistectomía abierta y colocación de sonda en T en el colédoco 15 días previos a su padecimiento. Ingresó a la Unidad de Terapia Intensiva con cuadro de pancreatitis aguda grave post-CPRE. Los estudios de laboratorio mostraron concentraciones elevadas de amilasa y lipasa séricas [amilasa 1,368 UI/L (valor normal: 23-85 UI/L), lipasa 1,316 UI/L (valor normal: 12-70 UI/L) y elevación de las

concentraciones de proteína C reactiva [238.6 mg/mL; valor normal: 0-7.4 mg/mL]. Cuadro 1

Debido al dolor abdominal intenso y a la grave respuesta inflamatoria sistémica se decidió la colocación de catéter epidural cefálico a nivel de L1-L2, y se inició tratamiento con infusión de bupivacaína y fentanilo diluidos en solución salina 0.9% 75 mL + 150 mg de bupivacaína (30 mL) + fentanil 250 mcg (5 mL), a dosis de 5 mL/h. La infusión epidural se mantuvo durante siete días con mejoría clínica y analítica significativa (Cuadro 2).

DISCUSIÓN

La pancreatitis aguda grave es una enfermedad inflamatoria, de carácter no bacteriano, que consiste en la autodigestión del páncreas a causa de las enzimas pancreáticas, que se asocia con dolor abdominal intenso, complicaciones locales, respuesta inflamatoria sistémica y disfunción orgánica múltiple por más de 48 horas.⁶ El dolor abdominal se manifiesta en 80 a 90% de los pacientes con pancreatitis aguda grave. Su control es difícil y no existe evidencia clínica científica que avale la prescripción de los diferentes analgésicos sistémicos.⁷

El páncreas está inervado por nervios simpáticos y parasimpáticos. La mayor parte de la inervación

Cuadro 1. Evolución previa a colocación de bloqueo epidural

Hallazgos de laboratorio	Día 1	Día 2	Día 3	Valor normal
Amilasa (UI/L)	117	1,368	2,238	23-85
Lipasa (UI/L)	54	1,316	1,363	12-70
AST (UI/L)	138	-	-	15-41
ALT (UI/L)	252	-	-	14-54
Leucocitos (x 10 ³ /μL)	9.2	22.3	24.7	4.5-11.5
Neutrófilos (x 10 ³ /μL)	4.3	18.7	21.5	1.8-7
PCR (mg/dL)	230.5	238.6	276.8	0-7.4

AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa; PCR: proteína C reactiva.

Cuadro 2. Evolución posterior a la colocación de bloqueo epidural

Hallazgos de laboratorio	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Valor normal
Amilasa (UI/L)	1,459	678	353	214	178	23-85
Lipasa (UI/L)	760	190	104	85	90	12-70
AST (UI/L)	59	-	71	-	-	15-41
ALT (UI/L)	110	-	91	-	-	14-54
Leucocitos (x 10 ³ /μL)	-	11.0	16.4	14.5	15.6	4.5-11.5
Neutrófilos (x 10 ³ /μL)	-	9.4	13.7	11.1	12.1	1.8-7
PCR (mg/dL)	294.9	288.2	276.7	242.0	218.6	0-7.4

AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa; PCR: proteína C reactiva.

aferente proviene del nervio esplácnico mayor que está constituido por ramas del ganglio simpático T4-10. La inervación parasimpática se origina por los nervios vagos y llegan al páncreas a través del plexo celiaco, que terminan en el ganglio pancreático intrínseco, que son los encargados de regular la función exocrina. Las vías simpáticas posganglionares inervan directamente los vasos sanguíneos y los islotes pancreáticos, que son los encargados de transmitir el dolor, mientras que las vías parasimpáticas posganglionares son distribuidas en los acinos y los conductos pancreáticos. Por lo citado, el plexo nervioso del páncreas es la principal vía para la propagación extrapancreática del dolor en las pancreatitis agudas graves (Figura 1).^{1,8}

Por el desequilibrio autonómico que ocurre en la pancreatitis aguda grave, sobreviene vasoconstricción, reducción en el flujo sanguíneo esplácnico e hipoperfusión de la microcirculación pancreática.⁹ Por este motivo, el bloqueo epidural, al producir bloqueo simpático, resulta en vasodilatación y mejoría en la circulación esplácnica y pancreática.⁹

La inadecuada perfusión pancreática tiene un papel significativo en la progresión temprana de la enfermedad.¹⁰ Investigadores han evaluado diversas modalidades terapéuticas enfocadas a mantener la circulación esplácnica, con el objetivo de modificar la respuesta inflamatoria del

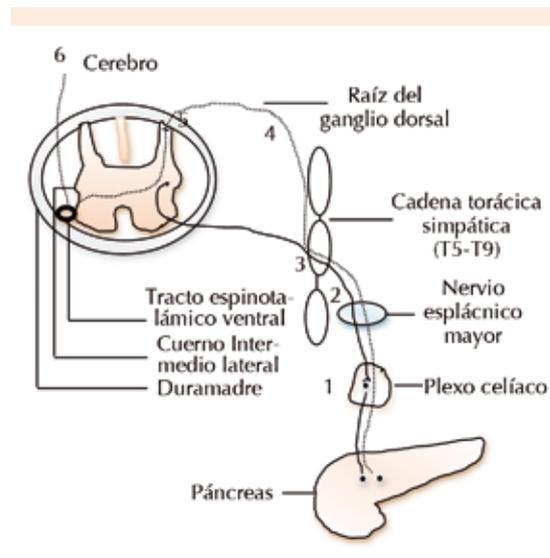


Figura 1. Inervación simpática y aferente del páncreas. Los números representan los diferentes sitios que pueden ser bloqueados para control del dolor en pancreatitis aguda: **1.** Bloqueo del plexo celiaco. **2.** Esplancnicectomía y simpatectomía toraco-lumbar bilateral y unilateral. **3.** Bloqueo simpático paravertebral. **4.** Bloqueo epidural. **5.** Bloqueo espinal. **6.** Opioides (morfina, meperidina).¹

huésped secundaria a pancreatitis aguda grave.¹¹ Bachmann y colaboradores¹² estudiaron la hipótesis de que el bloqueo simpático, mediante el uso de bloqueo epidural, promueve el aumento del flujo esplácnico y la oxigenación pancreática en modelos porcinos con pancreatitis aguda grave. Este modelo experimental demostró un efecto



en la supervivencia de los animales sometidos a bloqueo epidural, en comparación con los que no se sometieron a bloqueo epidural. Sin embargo, los estudios clínicos realizados en humanos mostraron resultados discordantes. Dos de estos estudios (uno efectuado en pacientes oncológicos sometidos a colectomía y otro en pacientes sometidos a laparotomía con reconstrucción aórtica abdominal) midieron la circulación esplácnica y encontraron un descenso en el flujo esplácnico posterior a la colocación del bloqueo epidural.^{13,14}

Por el contrario, Michelet y colaboradores¹⁵ encontraron que el bloqueo epidural incrementó el flujo sanguíneo gástrico en pacientes sometidos a esofagectomía. Kortgen y colaboradores¹⁶ utilizaron verde de indocianina para estimar el flujo hepatoesplénico en cirugía abdominal mayor, encontrando incremento en el flujo sanguíneo hepático con bloqueo epidural torácico. Por último, Väisänen y colaboradores¹⁷ utilizaron el pH gástrico y la presión parcial de dióxido de carbono (PCO₂) para medir el flujo esplácnico en pacientes con cirugía de reconstrucción aórtica, y no encontraron diferencias significativas entre el grupo con bloqueo epidural y los controles (Cuadro 3). Los autores de los estudios citados reconocen la inconsistencia de los resultados, lo que puede reflejar la heterogeneidad de los grupos estudiados y las diferencias metodológicas.¹⁸

En modelos experimentales de sepsis, resulta incierto si el bloqueo epidural simpático incrementa la perfusión intestinal. Adolphs y colaboradores¹⁹ realizaron un estudio en ratas a las que se les practicó bloqueo epidural con infusión de lidocaína seguido de una infusión continua intravenosa de lipopolisacárido de *Escherichia coli*. Se evaluaron las densidades de los capilares perfundidos y no perfundidos, así como la velocidad eritrocitaria en la mucosa del íleon terminal mediante microscopía intravital. En los animales a los que se les practicó bloqueo

epidural se encontró una adecuada perfusión en comparación con los controles, quienes tuvieron un incremento en la cantidad de capilares no perfundidos. Los autores concluyeron que la perfusión microvascular durante la endotoxemia muestra una redistribución del flujo sanguíneo hacia la mucosa y que el efecto del bloqueo epidural bloqueó esta respuesta, mejorando la perfusión microvascular de la mucosa.

El bloqueo epidural, utilizado para inducir analgesia en el periodo perioperatorio, se ha postulado como un tratamiento de las anomalías microcirculatorias del páncreas. Este efecto benéfico del bloqueo epidural se atribuye al bloqueo nervioso simpático, que disminuye la progresión de la pancreatitis aguda grave, disminuye el dolor y redistribuye el flujo sanguíneo a regiones escasamente perfundidas.²⁰ Esto se demostró en un modelo experimental de pancreatitis aguda grave en ratas, en el que se evaluó el efecto del bloqueo epidural en la microcirculación en la mucosa intestinal y el tejido pancreático. Se observó un descenso inicial en el flujo microcirculatorio asociado con la inducción de pancreatitis aguda, posterior al bloqueo epidural se incrementó el flujo microcirculatorio medido por flujometría doppler. Además de esto, los animales a los que se les practicó bloqueo epidural tuvieron menor extensión de edema y necrosis del tejido pancreático en la biopsia *postmortem*.²¹

El bloqueo epidural, como estrategia para el tratamiento del dolor y como herramienta para la restauración de la microcirculación pancreática, se propone como una opción terapéutica en la pancreatitis aguda grave. Sin embargo, los estudios actuales se limitan a reportes retrospectivos diseñados en modelos experimentales que han evaluado el papel del bloqueo epidural en desenlaces clínicos en la pancreatitis aguda grave.²¹ A pesar de lo anterior, no existen al momento suficientes estudios clínicos controlados para

Cuadro 3. Estudios en humanos que evalúan los efectos del bloqueo epidural en la circulación esplácnica

Referencia	Año	Título	Tipo de estudio	Núm. de sujetos	Medida sustituta del flujo esplácnico	Hallazgos
Michelet ¹⁵	2007	Efecto de la analgesia epidural torácica en el flujo sanguíneo gástrico después de una esofagectomía	Estudio prospectivo sin distribución al azar	27 (bloqueo epidural: 18, sin bloqueo epidural: 9)	Flujo sanguíneo de la mucosa gástrica usando flujometría doppler láser a la hora y a las 18 h de la colocación nasogástrica	Todos los pacientes se mantuvieron hemodinámicamente estables. El bloqueo epidural incrementó el flujo sanguíneo en la mucosa gástrica
Kortgen ¹⁶	2009	Anestesia epidural torácica incrementa el flujo sanguíneo hepático después de una cirugía abdominal mayor	Estudio retrospectivo	34	Tasa de desaparición del plasma de verde de indocianina (marcador de perfusión hepática); lactato sanguíneo	De los pacientes en UCI, algunos recibieron inotrópicos. Se mantuvo la presión arterial media, incremento significativo del flujo sanguíneo hepático con anestesia epidural torácica
Gould ¹³	2002	Efectos de la anestesia epidural torácica en el flujo sanguíneo del colon	Estudio observacional	15	Flujo de la arteria mesentérica inferior, flujo colónico seroso de glóbulos rojos	Reducción del flujo esplácnico no corrigió con líquidos intravenosos; requirió vasoconstrictores
Lundberg ¹⁴	1990	Hemodinamia intestinal durante laparotomía: efecto de anestesia epidural torácica y dopamina en humanos	Estudio prospectivo observacional en pacientes con cirugía reconstructiva aortobifemoral	9	Flujo de arteria mesentérica superior usando una sonda de flujo electromagnético	El bloqueo epidural redujo el flujo de la arteria mesentérica superior, el efecto se corrigió con dopamina
Väisänen ¹⁷	1998	La analgesia epidural con bupivacaína no mejora la perfusión del tejido esplácnico después de cirugía de reconstrucción de aorta	Estudio prospectivo con distribución al azar de pacientes sometidos a cirugía de aorta abdominal	20	PCO ₂ y pH de la mucosa gástrica y de sigmoides	Presión arterial mantenida, no hubo mejoría en la perfusión con bloqueo epidural

PCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; pH: potencial de hidrogeniones; UCI: unidad de cuidados intensivos.

estandarizar esta práctica terapéutica, motivo por el que no se ha contemplado en los esquemas terapéuticos de las guías de práctica clínica nacionales e internacionales. Por este motivo, proponemos que es importante desarrollar estudios clínicos controlados en los que se evalúe el efecto del bloqueo epidural para el tratamiento de la pancreatitis aguda grave en los que los desenlaces a determinar sean: control del dolor,

disminución de las complicaciones locales, riesgo de infección asociado con el catéter epidural, días de estancia intrahospitalaria, gravedad de la disfunción orgánica múltiple y disminución de la mortalidad. Se propone el desarrollo de métodos diagnósticos visuales óptimos con capacidad de realizar mediciones del flujo sanguíneo pancreático microcirculatorio y esplácnico, con el fin de determinar la intensidad del tratamiento



y evitar la progresión a una pancreatitis aguda grave necrotizante.²²

CONCLUSIONES

Con base en la evidencia científica actual, el bloqueo epidural puede posicionarse como una herramienta terapéutica para el tratamiento de pacientes con pancreatitis aguda grave, con beneficios en la circulación esplácnica y la microcirculación pancreática. Se requieren estudios clínicos controlados de fase III que evalúen los diferentes desenlaces para validar o descartar esta propuesta terapéutica en pacientes con pancreatitis aguda grave.

REFERENCIAS

- Browne R, Ashworth E. The use of epidural block in acute pancreatitis: a report of eight cases. *Can Anaesth Soc J* 1969;16:416-424.
- Página de la Secretaría de Salud. Información Estadística y Egresos Hospitalarios. http://www.sinais.salud.gob.mx/descargas/pdf/lista_mexicana.pdf
- Banks PA. Acute pancreatitis: medical and surgical management. *Am J Gastroenterol* 1994;89:78-85.
- Bernhardt A, Kortgen A, Niesel H, Goertz A. Using epidural anesthesia in pancreatitis with acute pancreatitis—prospective study of 121 patients. *Anaesthesiol Reanim* 2002;27:16-22.
- Sielenkämper AW, Eicker K, Van Aken H. Thoracic epidural anesthesia increases mucosal perfusion in ileum of rats. *Anesthesiology* 2001;94:263-269.
- Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 2004;53:1340-1344.
- Cruz-Santamaría D, Taxonera C, Giner M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2012;3:60-70.
- Kuroda A, Nagai H. Surgical anatomy of the pancreas. In: Howard JM, Idezuki Y, Ihse I, Prinz RA, editors. *Surgical diseases of the pancreas*, 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998;11-21.
- Freise H, Lauer S, Konietzny E, Hinkelmann J, et al. Hepatic effects of thoracic epidural analgesia in experimental severe acute pancreatitis. *Anesthesiology* 2009;111:1249-1256.
- Cuthbertson CM, Chritophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006;93:518-530.
- Harper D, McNaught C. The role of thoracic epidural anesthesia in severe acute pancreatitis. *Crit Care* 2014;18:106-107.
- Bachmann KA, Trepte CJC, Tomkötter L, Hinsch A, et al. Effects of thoracic epidural anaesthesia on survival and microcirculation in severe acute pancreatitis: a randomized experimental trial. *Crit Care* 2013;17:281.
- Gould TH, Grace K, Thorne G, Thomas M. Effect of thoracic epidural anaesthesia on colonic blood flow. *Br J Anaesth* 2002;89:446-451.
- Lundberg J, Lundberg D, Norgren L, Ribbe E, et al. Intestinal haemodynamics during laparotomy: effects of thoracic epidural anaesthesia and dopamine in humans. *Anaesth Analg* 1990;71:9-15.
- Michelet P, Roch A, D'Journo XB, Blayac D, et al. Effect of thoracic epidural analgesia on gastric blood flow after oesophagectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:487-594.
- Kortgen A, Silomon M, Pape-Becker C, Buchinger H, et al. Thoracic but not lumbar epidural anaesthesia increases liver blood flow after major abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:111-116.
- Väisänen O, Parviainen I, Ruokonen E, Hippeläinen M, et al. Epidural analgesia with bupivacaine does not improve splanchnic tissue perfusion after aortic reconstruction surgery. *Br J Anaesth* 1998;81:893-898.
- Richards ER, Kabir SI, McNaught CE, MacFie J. Effect of thoracic epidural anaesthesia on splanchnic blood flow. *Br J Surg* 2013;100:316-321.
- Adolphs J, Schmidt DK, Korsukewitz I, Kamin B, et al. Effects of thoracic epidural anaesthesia on intestinal microvascular perfusion in a rodent model of normotensive endotoxaemia. *Intensive Care Med* 2004;30:2094-2101.
- Steinbrook RA. Epidural anaesthesia and gastrointestinal motility. *Anesth Analg* 1998;175:76-83.
- Demirag A, Pastor C, Morel P, Jean-Christophe C, et al. Epidural anaesthesia restores pancreatic microcirculation and decreases the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006;12:915-920.
- Bernhardt A, Kortgen A, Niesel HCh, Goertz A. Using epidural anesthesia in patients with acute pancreatitis—prospective study of 121 patients. *Anaesthesiol Reanim* 2002;27:16-22.



Papel del manganeso en la degeneración hepatolenticular: complicación subestimada de la encefalopatía hepática

RESUMEN

La degeneración hepatolenticular no wilsoniana (parkinsonismo asociado con cirrosis hepática) es una encefalopatía crónica que manifiesta un espectro clínico motor extrapiramidal debido a la disfunción de los ganglios de la base en el contexto de enfermedad hepática severa. El diagnóstico de la enfermedad es subestimado por catalogarse dentro del espectro de encefalopatía hepática. Existe evidencia de que los depósitos de manganeso en los ganglios basales sinérgicamente con el amonio interfieren en la modulación GABAérgica sobre los sistemas dopaminérgicos y glutamatérgicos, lo que conlleva a un estado de neurodegeneración aparentemente irreversible, fisiopatológica y clínicamente distinta a la enfermedad de Parkinson idiopática. Actualmente no se conoce un marcador histopatológico específico para el diagnóstico de esta enfermedad.

Palabras clave: amonio, insuficiencia hepática, manganeso, neurodegeneración, parkinsonismo.

Role of manganese on hepatolenticular degeneration: an underestimated complication of hepatic encephalopathy

ABSTRACT

Non Wilsonian hepatolenticular degeneration (Parkinsonism associated with cirrhosis of the liver) is a chronic encephalopathy with an engine extrapyramidal clinical spectrum due to dysfunction of basal ganglia in the context of severe liver disease. The diagnosis of the disease is underestimated by categorized within the spectrum of hepatic encephalopathy. There is evidence that the manganese deposits in the basal ganglia interfere with modulation of GABAergic and dopaminergic systems synergistically with ammonium glutamate leads to a state of neurodegeneration, with different pathophysiological idiopathic Parkinson's disease.

Key words: liver failure, manganese, ammonia, Parkinsonism, neurodegeneration.

Daniel Rebolledo-García¹
Alberto Espay³
Guillermo A Espinoza²
Sergio Contreras-Garduño⁴
Zhenia Rebolledo-Rodríguez⁵

¹ Médico pasante del Servicio Social.

² MD Coordinador de Educación e Investigación en Salud.

Unidad de Medicina Familiar núm. 222, IMSS.

³ MD Profesor asociado. Director de Investigación Clínica, James J y Joan A Gardner Centro Familiar para la Enfermedad y Trastornos del Movimiento de Parkinson, de la Universidad de Cincinnati Academic Health Center, Cincinnati, Ohio.

⁴ Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina.

⁵ Maestría en Ciencias de la Salud con Énfasis en Neurociencias.

Universidad Autónoma del Estado de México.

Recibido: 24 de marzo 2015

Aceptado: 14 de mayo 2015

Correspondencia: Dr. Daniel Rebolledo García
mrs_anderson@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Rebolledo-García D, Espay A, Espinoza GA, Contreras-Garduño S, Rebolledo-Rodríguez Z. Papel del manganeso en la degeneración hepatolenticular: complicación subestimada de la encefalopatía hepática. Med Int Méx 2015;31:478-484.



CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 61 años de edad, con insuficiencia hepática Child Turcott Pugh C de cinco años de evolución y várices esofágicas diagnosticadas y tratadas con ligadura por endoscopia hacía 12 meses, con tratamiento de base con 20 mg de furosemda, 50 mg de espironolactona y 10 mL de lactulosa al día, además de dieta hipoproteica. Refirió padecer desde hacía dos meses temblor en reposo en la mano derecha que se agravaba con los periodos de estrés y desaparecía durante el sueño, que posteriormente progresaba a la mano contralateral y axial; el familiar describió que el paciente había tenido disminución de los gestos faciales y dificultad para realizar movimientos consecutivos rápidos alternantes, así como encurvamiento en las últimas cuatro semanas. Durante la consulta se le identificaron estigmas de insuficiencia hepática, en la exploración neurológica tuvo hipomimia facial (fascies de "máscara"), nervios craneales sin alteraciones, fuerza según escala de Daniels 5/5, temblor en reposo en los miembros torácicos y la región mandibular, corroborado mediante la prueba del espiral de Arquímedes, fenómeno de rueda dentada (signo de Fraument), rigidez y bradicinesia a la pronosupinación, inestabilidad postural a la maniobra de empuje ("pull"), asinergia cerebelosa negativa a la prueba de Babiski-Weil, llamó la atención la marcha "magnética", la ausencia de braceo y la discreta lateralización a la izquierda; se buscaron datos de síndrome Parkinson plus como reflejo glabellar (signo de Myerson), camptocormía, signo de la "sonrisa burlona", distonia, y afectación piramidal; intencionadamente se buscó alteración de las funciones mentales superiores mediante el *Minimal hepatic encephalopathy* que únicamente mostró deterioro cognitivo mínimo; posteriormente se le realizaron los criterios de demencia asociada con la enfermedad de Parkinson de la Sociedad de Trastornos del Movimiento de 2007

que no mostraron alteraciones en las esferas de memoria, función visuoespacial, construcción y praxias, sin otros hallazgos de relevancia agregados a la enfermedad de base, integrándose el diagnóstico de parkinsonismo. Se le realizó la escala de actividades cotidianas de *Schwab and England*, con porcentaje de 90%.

Se decidió someter a protocolo de estudio integral; los resultados de laboratorio fueron: leucocitos 7.60, neutrófilos 76%, hemoglobina 8.7 g, hematócrito 25%, plaquetas 107 mil, glucosa 89, nitrógeno ureico 18.2, creatinina 1.0, bilirrubina total 3, directa 2.3, indirecta 0.7, albúmina 2.8 g, INR 1.4, TP 16, TPT 42; se solicitaron concentraciones séricas y urinarias de algunos metales, cuyos resultados fueron: amonio sérico de 60 mcg (15-45 mcg/dL), Mn sérico: 2,450 mcg (0.824-1,648 mcg/dL), cobre sérico: 3 mcg (1-4 mcg/dL) y cobre urinario 24 h: 25 mcg (20-50 mcg/dL), ceruloplasmina 24 (25-65 ng/dL), sin otro hallazgo de importancia. La resonancia magnética en secuencia T1 reveló imágenes de hiperintensidad en mesencéfalo, globo pálido y núcleo subtalámico, cuerpo caudado sin alteraciones, con discreta atrofia cortical de predominio frontal. El electroencefalograma no mostró alteraciones relevantes. Bajo consentimiento informado se realizó video de exploración clínica al paciente para envío al neurólogo especialista en trastornos del movimiento, subespecialista en mioclonos de la Universidad de Cincinnati para valoración e integración diagnóstica. Se concluyó que el paciente tenía parkinsonismo secundario a degeneración hepatolenticular no wilsoniana, únicamente agregando al tratamiento de la hepatopatía propanolol 20 mg/día a modificar con la evolución clínica. A las cuatro semanas de valoración el paciente tuvo disminución moderada del temblor sin cambio en la rigidez y la inestabilidad postural, por lo que se agregó amantadina 50 mg/día con alivio notable de los síntomas.

DISCUSIÓN

Desde 1950 se describió que el amonio juega un papel en el proceso neuroinflamatorio que conlleva a los cambios neuropsiquiátricos de los pacientes con insuficiencia hepática avanzada; al igual que en otras encefalopatías metabólicas, se observan datos de focalización neurológica difusos con predominio de las alteraciones psiquiátricas. Sin embargo, 1% de los pacientes con insuficiencia hepática severa tiene alteraciones motoras que involucran los circuitos extrapiramidales gobernados por los ganglios basales, la corteza y el cerebelo, con variabilidad de trastornos hipo-hipercinéticos, como ataxia, hemicorea, hemibalismo, temblor y parkinsonismo; este último es el fenotipo de manifestación clínica más frecuente.¹

Glasgow de Couper en 1837 describió un cuadro de parkinsonismo en cinco mineros expuestos al Mn, similar a la enfermedad de Parkinson. Embden y von Jaksch en Alemania describieron una marcha en los pacientes con exposición a Mn que denominaron “cock walk gait” (“marcha de gallina”). Se encontró el mismo cuadro en soldados, fundidores y trabajadores de la industria de baterías. Por su parte, Edsall y su grupo establecieron una relación entre los efectos epidemiológicos, clínicos y patológicos del Mn en el sistema nervioso central. Los hallazgos clínicos descritos en estos pacientes incluyen síntomas psiquiátricos, parkinsonismo y distonía. También se reportaron alucinaciones y psicosis, cuadro conocido como “locura mangánica”, además de disfunción extrapiramidal (facies de máscara, inestabilidad postural, bradicinesia, rigidez, micrografía y dificultades en el habla).²⁻⁵

En 1965 el Dr. Raymond Adams realizó un seminario titulado “The acquired (No-Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration” (Degeneración hepatocerebral no wilsoniana adquirida) para integrar las características clínicas,

fisiopatológicas y bioquímicas de esta entidad tan parecida a la enfermedad de Wilson, descrita por Denny Brown en 1964, que también reportó las similitudes de la enfermedad con la intoxicación por Mn; previamente, en 1946 Homburger y colaboradores reportaron cuatro casos de degeneración hepatolenticular en pacientes con una dieta alta en proteínas (Cuadro 1).⁶⁻⁸

A pesar de tener un papel predominante dentro de la fisiopatología de la encefalopatía hepática, el amonio es insuficiente para explicar los casos que manifiestan la clínica extrapiramidal, lo que sugiere que deben existir otros mecanismos implicados en potenciar la respuesta inflamatoria en esas regiones del cerebro. Se ha descrito que el manganeso realiza una acción sinérgica con el amonio para interrumpir las conexiones interneuronales dentro de los componentes de los ganglios basales, compartiendo hallazgos fisiopatológicos e histopatológicos con la enfermedad de Wilson y la de Hallervorden-Spatz, por depósitos de cobre y hierro, respectivamente.^{9,10}

La disfunción de la homeostasia neuronal mediada por el aumento de amonio y la activación del

Cuadro 1. Principales diferencias de la enfermedad de Wilson y la degeneración hepatolenticular no wilsoniana

Enfermedad de Wilson	Degeneración hepatolenticular no wilsoniana
<ul style="list-style-type: none"> • Patrón de herencia autosómica recesiva • Depósitos de cobre en el hígado y el cerebro • Incapacidad de unión de la ceruloplasmina y cobre • Mutación del transportador tipo cassette ATP7B • Clínica extrapiramidal de predominio no parkinsonico • Afectación multisistémica 	<ul style="list-style-type: none"> • Adquirida • Depósitos de manganeso en el cerebro • Asociada con insuficiencia hepática, principalmente de origen etílico • Aumento de transporte de magnesio por DMT1 a nivel intestinal y astrocitario • Predominio del parkinsonismo sobre otros síndromes extrapiramidales • Hallazgos histopatológicos similares que en la enfermedad de Wilson



sistema glial conllevan a la depleción energética al interrumpir el ciclo de Krebs y el estado proinflamatorio que resulta en la pérdida neuronal GABAérgica, dopaminérgica y glutamatérgica en el sistema nigroestriado que orquesta los movimientos voluntarios, lo que explica, en parte, el fenómeno de la rueda dentada encontrado en el estadio III de la clasificación de West Heaven y los síntomas psiquiátricos frecuentes en los pacientes (Cuadro 2).

Se ha postulado que el depósito de Mn está vinculado con la expresión de la proteína transportadora de metales divalentes tipo 1 (DMT1) en el intestino y en la barrera hematoencefálica, y en menor proporción mediada por la transferrina, cuyo receptor también se encuentra de manera importante en los ganglios basales. Sin embargo, otras proteínas transportadoras de metales divalentes tipo cassette mediadas por ATP como ZIP 8 también se expresan en abundancia en el endotelio de los vasos capilares de la barrera hematoencefálica y de manera interesante en los ganglios de la base.¹¹ La elevada frecuencia de anemia (75%) en los pacientes hepatópatas crónicos debe considerarse un factor predisponente de intoxicación por Mn; esto debido a la deficiencia de hierro implícita en la mayoría de los casos secundaria a sangrado del tubo digestivo alto, lo que lleva como producto

final la sobreexpresión de DMT1, que acelera el proceso nocivo.

En el síndrome de Kufor-Rakeb, una forma de parkinsonismo juvenil asociado con características de la enfermedad de Steel-Richardson-Olzeski, distonías oculogiras y espasticidad, se encuentra mutado el gen PARK9/ATP13A2 que al parecer codifica una proteína transportadora de metales divalentes; la evidencia parece apuntar a que ese transportador importa Mn en el sistema nigroestriado, por tratarse de transportadores no selectivos se sugiere que la ferropenia crónica y las várices esofágicas, así como otros cortocircuitos portosistémicos en los pacientes con insuficiencia hepática, son factores de riesgo de neurotoxicidad irreversible, debido a la falta del hierro el transportador por competición ingresa Mn predominantemente; los pacientes de la unidad de cuidados intensivos con nutrición parenteral total por más de tres semanas se han vinculado con hipermanganesemia,⁶ debido a que la colestasis secundaria impide la excreción del metal por la vía biliar.^{12,13}

Existe evidencia de efectos pleiotrópicos a nivel molecular, metabólico y nuclear en los astrocitos del sistema nigroestriado mediados por el Mn, de manera análoga al calcio y al hierro, en condiciones normales y fisiopatológicas, que disfuncionan las conexiones interneuronales dopaminérgicas, glutamatérgicas y GABAérgicas.⁵ En modelos *in vitro* se ha demostrado que a concentraciones bajas el Mn puede tener el papel de factor de transcripción con la expresión de genes que codifican interleucinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina 1 y 6; de manera indirecta también induce la translocación del factor nuclear kappa B mediante la vía de ERK (cinasa activada por mitógeno); otro gen blanco de la inducción mediada por Mn es el de la óxido nítrico sintasa inducible, que está sobreexpresado en el modelo neuroinflamatorio que tiene dos efectos duales,

Cuadro 2. Clasificación de encefalopatía hepática de West y Heaven

- I. Agnosia del medio, disforia, inversión del ciclo circadiano, alteraciones del humor. Como fenómeno motor puede haber asterixis.
- II. Letargia, desorientación en el tiempo, amnesia de eventos recientes, pensamientos inapropiados, agresividad, disfasia o disartria, temblor de reposo, asterixis presente.
- III. Somnolencia, confusión, desorientación en el espacio, comportamientos extraños, mioclonías, nistagmo, signo de Babinski positivo, no hay asterixis, fenómeno de rueda dentada, algunos síntomas extrapiramidales en ocasiones como bradicinesia.
- IV. Coma; algunas ocasiones, crisis convulsivas.

de manera primordial las concentraciones altas se han vinculado con vasoconstricción selectiva de los ganglios basales, con atrofia de esas regiones encontrada en estudios de tomografía por emisión de positrones y tomografía por emisión de fotón único, y al favorecer la formación de radicales libres y derivados de nitrotirosina, tóxicos para la homeostasia neuronal.¹⁴

Xiao-xia Dong y su grupo sugirieron que el manganeso utiliza distintas valencias (+2) (+3) (+4) para interactuar de manera directa con las subunidades NR1 y 2 del receptor ionotrópico NMDA (N-metil-D-aspartato) de glutamato a nivel posináptico, favoreciendo los flujos intracelulares de calcio y la consecuente excitotoxicidad mitocondrial al actuar como agente desacoplante de la cadena de transporte de electrones y activar la vía de las caspasas, aunado al alza de la formación de especies reactivas de oxígeno que los sistemas antioxidantes no pueden compensar, favoreciendo el estrés oxidativo, con defectos en la maquinaria de reparación del ADN por el aumento de la actividad en las ADNsas, así como expresión de genes codificantes de metaloproteinasas de matriz extracelular que contribuyen a desestabilizar el citoesqueleto celular; lo anterior se conglo mer a en un proceso de autofagia dependiente del daño mitocondrial astrocitario y consecuentemente, neuronal.^{15,16}

Fernsebner y colaboradores encontraron una relación directamente proporcional entre las concentraciones de Mn y glutamato en los cerebros de ratas con suplementación de Mn, que sugiere estrés oxidativo de distribución regional, con predominio en los ganglios basales; en las mediciones de los productos del ácido araquidónico las prostaglandinas B1H2 y la actividad de la 5-lipooxigenasa también estaban incrementadas, al igual que la actividad de la acetilcolinesterasa, una de las razones por las que existe depleción del sistema colinérgico y disfunción de las vías eferentes hacia la corteza

cerebral, que podría sugerir parte de la fisiopatología de la disfunción cognitiva que tienen los pacientes expuestos a concentraciones altas de Mn.¹⁷

Los ganglios de la base, el área preóptica y el hipocampo son sitios normales de depósito de Mn y hierro demostrados por resonancia magnética en secuencia T1; en series se ha corroborado que 75% de los pacientes con insuficiencia hepática muestra señales de hiperintensidad casi exclusiva en los ganglios de la base independientemente de la expresión clínica de la encefalopatía hepática que resulta del depósito anormal de manganeso. Con la espectroscopia de fotón único en la resonancia magnética se han encontrado alteraciones metabólicas, como incremento de glutamina-glutamato, inhibición del transportador de glutamato GAST1, clave para la recaptura astrocitaria y neuronal del glutamato, disminución de la expresión de receptores D2 y alteraciones del sistema GABA.¹⁸⁻²⁰

La degeneración hepatolenticular es una variante de la encefalopatía hepática subestimada en su diagnóstico, de origen complejo en el que interactúan múltiples factores que son causa y consecuencia de las concentraciones anormales de amonio y Mn, así como la activación anormal del sistema microglial con pérdida de las conexiones interneuronales de la neuromodulación ejercida por el sistema GABAérgico sobre el dopaminérgico y glutamatérgico en la vía directa e indirecta, fundamentalmente en los receptores D1 presinápticos y D2 posinápticos nigroestriados que resultan ser las zonas más susceptibles de daño en ese sistema (Figura 1), lo que resulta en un cuadro clínico de parkinsonismo; ésta no es la única variante clínica que se puede encontrar y aún no se ha descrito un patrón que explique el comportamiento de la enfermedad en la expresión del fenotipo;⁷⁻⁹ no se ha encontrado en estos pacientes un marcador biológico en las muestras histopatológicas como los depósitos de

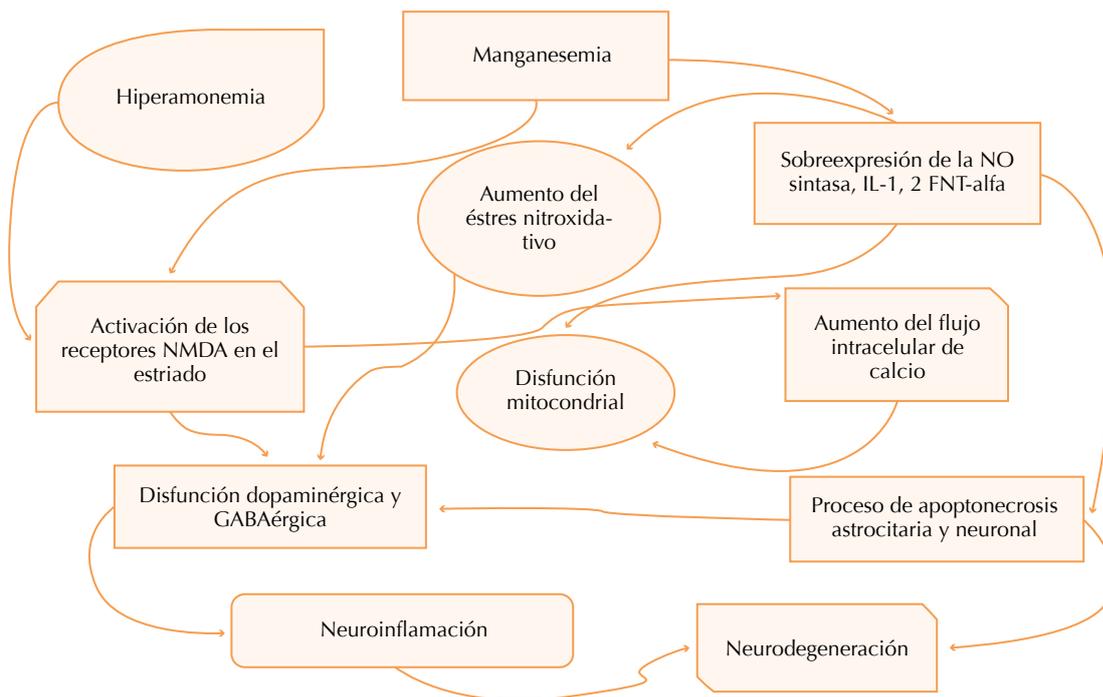


Figura 1. Efectos biológicos del manganeso en la homeostasia neuronal-astrocitaria.

alfa-sinucleína de la enfermedad de Parkinson idiopática; aunque en modelos *in vitro* de las encefalopatías priónicas se ha descrito que el Mn puede iniciar el fenómeno estocástico al inducir cambios en la configuración terciaria de la PrP^c (partícula proteica infecciosa) a PrP^{sc}, que abre un vínculo entre los depósitos cerebrales de manganeso y la aparición de enfermedades neurodegenerativas.²¹⁻²³

El tratamiento de estos pacientes incluye un manejo integral de la enfermedad de base y la administración de agentes quelantes de Mn y amonio; entre ellos el ácido etilendiaminotetraacético, que ha tenido resultados parciales en el alivio de síntomas; en 2006 la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) aprobó la administración del ácido para-aminosalicílico, antitubercu-

loso de segunda línea como tratamiento de la intoxicación grave por Mn; con restauración a concentraciones normales del hierro y cobre, aunque se requieren concentraciones altas y prolongadas del fármaco para ser exitoso; el tratamiento con levodopa ha tenido escasa respuesta; Stracciari y su grupo encontraron que los síntomas extrapiramidales revierten con el trasplante hepático en pacientes seleccionados. Asimismo, Guevara y su grupo demostraron que en pacientes con insuficiencia hepática en diferentes estadios las imágenes de resonancia magnética no mostraron diferencias antes y después del trasplante hepático en las anomalías encontradas en sustancia gris y blanca; el seguimiento de estos pacientes demostró deterioro y progresión de la manifestación neurológica de la misma forma que lo hacen las sinucleopatías, por lo que se sugiere que ambas enfermedades en realidad

pueden compartir algunas vías implicadas en los mecanismos fisiopatológicos mediados por el Mn a manera de componente desencadenante en los controles enzimáticos de los mecanismos antioxidantes en el astrocito y la neurona; lo anterior podría tener importantes repercusiones en las claves de los futuros tratamientos en estos pacientes, cuyo número parece aumentar exponencialmente; la hepatopatía alcohólica es, sin duda, un padecimiento frecuente en los servicios de Medicina Interna, en donde se le da prioridad relevante a las complicaciones sistémicas de la misma y se dejan de manera secundaria las manifestaciones neuropsiquiátricas “clásicas”; haciendo remembranza a una de las leyes del Dr. Charles Fisher, que subraya que dentro de una enfermedad común se pueden encontrar variantes que convierten a la misma en una entidad única, donde la semiología clínica juega un papel angular para sospechar esa enfermedad.

REFERENCIAS

1. Robert S, Gerald B, Seegmiller J. Dietary protein in the genesis of hepatic coma. *N Engl J Med* 1954;251:685-687.
2. Newland CM. Animal models of manganese's neurotoxicity. *Neurotoxicology* 1999;20:415-432.
3. Fernández-Rodríguez R, Contreras A, De Villoria JG, Grandas F. Acquired hepatocerebral degeneration: clinical characteristics and MRI findings. *Eur J Neurol* 2010;17:1463-1470.
4. Sheerin UM, Houlden H, Wood NW. Advances in the genetics of Parkinson's disease: A guide for the clinician. *Move Disorders* 2014;1:3-14.
5. Butterworth RF. Metal toxicity, liver disease and neurodegeneration. *Neurotoxicity Research* 2010;18:100-105.
6. Maurice V, Raymond A, Monroe M. The acquired (no Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine* 1965;44:345-396.
7. Homburger F. Hepatolenticular degeneration —nutritional factors: observations on methionine and high-protein diets. *N Engl J Med* 1946;234:683-687.
8. Denny-Brown D. Hepatolenticular degeneration (Wilson's disease) —two different components. *N Engl J Med* 1964;270:1149-1156.
9. Aschner M, Erikson KM, Herrero-Hernandez E, Tjalkens R. Manganese and its role in Parkinson's disease: from transport to neuropathology. *Neuromolecular Med* 2009;11:252-266.
10. Calne DB, Chu NS, Huang CC, Lu CS, Olanow W. Manganism and idiopathic Parkinsonism: similarities and differences. *Neurology* 1994;44:1583-1586.
11. Jankovic J. Searching for a relationship between manganese and welding and Parkinson's disease. *Neurology* 2005;64:2021-2028.
12. Guilarte TR, Chen MK. Manganese inhibits NMDA receptor channel function: implications to psychiatric and cognitive effects. *Neurotoxicology* 2007;28:1147-1152.
13. Fernsebner K, Zorn J, Kanawati B, Walkera A, Michalke B. Manganese leads to an increase in markers of oxidative stress as well as to a shift in the ratio of Fe(II)/(III) in rat brain tissue. *Metallomics* 2014;6:921.
14. Stanwood GD, Leitch DB, Savchenko V, Wu J, et al. Manganese exposure is cytotoxic and alters dopaminergic and GABAergic neurons within the basal ganglia. *J Neurochem* 2009;110:378-389.
15. Dong X, Wang Y, Qin Z. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacologica Sinica* 2009;30:379-387.
16. Bowman AB, Kwakye GF, et al. Role of manganese in neurodegenerative diseases. *J Trace Elem Med Biol* 2011;25:191-203.
17. Liu X, Sullivan KA, Madl JE, Legare M, Tjalkens RB. Manganese-induced neurotoxicity: the role of astroglial-derived nitric oxide in striatal interneuron degeneration. *Toxicol Sci* 2006;91:521-531.
18. IKurniawan IT, Guitart-Masip M, Dolan RJ. Dopamine and effort-based decision making. *Front Neurosci* 2011;5:81.
19. Tryc BA, Berding G, Goldbecker A. Cirrhosis-related Parkinsonism: Prevalence, mechanisms and response to treatments. *J Hepatol* 2013;58:698-705.
20. Hong L, Jiang W, Pan H, et al. Brain regional pharmacokinetics of *p*-aminosalicylic acid and its N-acetylated metabolite: effectiveness in chelating brain manganese DMD 2011;39:1904-1909.
21. Stracciari, Baldin E, Cretella L, et al. Chronic acquired hepatocerebral degeneration: effects of liver transplantation on neurological manifestations. *Neurol Sci* 2011;32:411-415.
22. Guevara M, Baccaro ME, Gomez AB, et al. Cerebral magnetic resonance imaging reveals marked abnormalities of brain tissue density in patients with cirrhosis without overt hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2011;55:564-573.
23. Klos KJ, Ahlskog JE, Josephs KA, et al. Neurologic spectrum of chronic liver failure and basal ganglia t1 hyperintensity on magnetic resonance imaging. Probable manganese neurotoxicity. *Arch Neurol* 2005;62:1385-1390. doi:10.1001/archneur.62.9.1385.



Tifus murino o endémico

RESUMEN

Las rickettsias son bacterias de crecimiento estrictamente intracelular que se transmiten a través de vectores artrópodos a diferentes mamíferos que actúan como reservorios, entre los que se encuentra el hombre. El tifus murino es provocado por *Rickettsia typhi* que pertenece al grupo de las que producen fiebres tíficas; el vector es la pulga de la rata (*Xenopsylla cheopis*); causa cuadros febriles agudos, de alivio espontáneo o fatales si no se establece el tratamiento adecuado. Hay pocos reportes de caso de rickettsiosis en México, pero es muy probable que esta enfermedad esté subdiagnosticada. Se comunica el caso de un paciente con tifus murino que padeció ictericia e hiperbilirrubinemia con factores de riesgo que se conjugaron en el paciente.

Palabras clave: rickettsia, tifus murino, pulga.

Jesús García-Acosta^{1,3}
César Raúl Aguilar-García^{2,3}

¹ Jefe del Servicio de Medicina Interna.

² Médico internista e intensivista adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos.

Hospital General de Texcoco Bicentenario ISEM.

³ Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona núm. 197, IMSS.

Murine or endemic typhus

ABSTRACT

The rickettsia are bacteria of strictly intracellular growth that are transmitted through arthropod vectors to different mammals which act as reservoirs; among them is man. Murine typhus is caused by *Rickettsia typhi* that belongs to the group of those that produce typhoid fever; being the vector flea rat (*Xenopsylla cheopis*). They cause acute, self-limiting, or fatal febrile symptoms if the appropriate treatment is not established. There are few reports of rickettsiosis in Mexico, but it is very likely that this disease is underdiagnosed. This paper reports the case of a patient with murine typhus, which developed jaundice and hyperbilirubinemia with risk factors that came together in the patient.

Key words: rickettsia, murine typhus, flea.

Recibido: 24 de marzo 2015

Aceptado: 17 de junio 2015

Correspondencia: Dr. Jesús García Acosta
Jefatura de Medicina Interna
Hospital General de Texcoco Bicentenario ISEM
Francisco Sarabia s/n
56120 Texcoco, Estado de México
dr_jg_acosta@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

García-Acosta J, Aguilar-García CR. Tifus murino o endémico. Med Int Méx 2015;31:485-490.

ANTECEDENTES

Las especies de *Rickettsia* son bacilos gramnegativos intracelulares estrictos, que se multiplican en el citosol y en las células endoteliales. Miden 0.3-0.5 μ , tienen envoltura de doble membrana interna de peptidoglicanos y una doble membrana externa. Se dividen por fusión binaria. Son transmitidos por artrópodos hematófagos tipo garrapatas, pulgas, piojos, ácaros. Es una zoonosis. Las rickettsias causan fiebre manchada de las Montañas Rocosas, fiebre manchada del Mediterráneo y tifus. Causan cuadros febriles agudos, de alivio espontáneo o mortales sin tratamiento. El género se dividía en tres biotipos con base en la respuesta inmunológica y en su organismo vector (algunos autores consideran cinco biotipos): el grupo de las fiebres manchadas (*R. akari*, *R. japonica* de fiebre manchada oriental, *R. conorii* de fiebre de Astrakhan, *R. slovacica*, *R. parkerii*, *R. felis* y *R. rickettsii*), el grupo tifo (*R. typhi* causante de tifus endémico y *R. prowasekii* causante del tifus epidémico) y el grupo tifo de los matorrales, que tenía una sola especie: *R. tsutsugamushi* y se reclasificó en un nuevo género: *Orientia*. A partir de técnicas moleculares, la taxonomía basada en la detección de cinco genes rickettsiales, entre ellos 16srARN, excluyó a *Coxiella burnetii* causante de la fiebre Q de las rickettsias. Antigénicamente, el grupo fiebres manchadas y el grupo tifo comparten proteínas de membrana externa de 135 kDa, designada Ompr, y una Lp de 17 kDa. Las rickettsias son huéspedes accidentales en mamíferos y humanos.¹⁻⁵ El tifo murino tiene distribución mundial. En México hay reportes de rickettsiosis desde 1985 en Sinaloa, Nuevo León, Coahuila, principalmente del grupo fiebre manchada.^{1,3}

Rickettsia typhi pertenece al grupo tifus, agente etiológico del tifus endémico o murino. Es transmitido por la pulga *Xenopsylla cheopis* de la rata, aunque piojos y ácaros son potenciales vectores. *Rattus norvegicus* y *Rattus rattus* se consideran reservorios de la bacteria, pero otros huéspedes

vertebrados pueden servir como reservorios (ratón, musaraña, gato, perro). La pulga de la rata y la rata no sufren enfermedad por *R. typhi*, pero permanecen infectantes de por vida, a diferencia de *R. rickettsii*, que mata a sus vectores garrapatas *Dermacentor andersoni* y *D. variabilis* y *R. prowasekii* mata al piojo humano *Pediculus humanus corporis*.³

Historia de rickettsiosis

Eduard Maxey las describió por primera vez como fiebre manchada en 1899. En 1902, los patólogos Wilson y Chowning la describieron como falla en los capilares sanguíneos asociada con la infección con parásitos intraeritrocitarios que llamaron *Pyroplasma hominis*. En 1906, Howard T Ricketts en cobayos reportó la función de la picadura por vectores en la transmisión de la que a futuro se llamaría *Rickettsia rickettsii*; demostró que el vector era *Dermacentor andersoni* y que se transmitía a su progenie vía transovarial.¹⁻¹² La descripción clínica se hizo en 1925 en un niño de Indiana y en 1931, Badger y su grupo describieron casos de fiebre manchada de las montañas rocosas en Estados Unidos. En Brasil, en 1930, se le llamó tifus exantemático de Sao Pablo, de Minas Gerais y finalmente fiebre manchada de Brasil (*R. rickettsii*).^{13,14}

Historia del tifus murino

Las primeras descripciones se dieron en la plaga de Atenas; en el siglo XIII en la conquista de Granada se le llamó tabadillo; de Chipre pasó a la Nueva España en 1530, llamándose cocolistle y las que afectaron de 1575 a 1577, matlahuatl. En las Guerras Napoleónicas de 1812 un brote mató a 700,000 personas. De Serbia se diseminó al resto de Europa durante la primera Guerra Mundial y a Rusia durante la Revolución Bolchevique, causando 25 millones de enfermos y 3 millones de muertos. En la Guerra Civil de Burundi, en 1997, se le llamó sutuma, afectando



45,000 personas, con mortalidad de 15%.¹ La primera descripción clínica de tifus murino la realizó Paullin, en Atlanta en 1913, luego Neill estudió la enfermedad en cobayos. En 1920, Mooser empezó a realizar estudios que condujeron a la diferenciación del tifus endémico y epidémico. Maxcy sugirió que la transmisión del tifus endémico se daba por la picadura de pulgas *Xenopsylla cheopis*. Mooser lo corroboró y describió que los reservorios eran roedores sinantrópicos (ratas, ratones). Luego se describió en Grecia y Palestina en 1932. En Túnez, de 1933 a 1936, se identificó por la reacción de Weil Félix y cultivo animal.

El periodo de incubación es de 14 días tras la inoculación, ya sea por picadura de vector o contacto con aerosoles de material infectante o contaminado. Se multiplican en todos los órganos de sus huéspedes invertebrados, infectan ovarios y oocitos; por medio de las glándulas salivales de las garrapatas transmiten la enfermedad a sus huéspedes vertebrados durante la alimentación. Las bacterias llegan a las células huésped por endocitosis, a través de movilidad mediada por actina, invadiendo células endoteliales para evitar el sistema inmunitario humoral.¹

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 22 años de edad, en contacto con perros, cinco parejas sexuales tipo bisexual, alcoholismo intenso desde los 16 años, llegando al estado de ebriedad. Ingresó al hospital por padecer un cuadro clínico de un mes de evolución y agudizado siete días previos al internamiento, caracterizado por pérdida ponderal de 9 kg, dolor abdominal, náusea, vómito, lipotimia, diarrea, ictericia, coluria, acolia, fiebre continua, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, punzante e intermitente, astenia, adinamia y malestar general. A su ingreso se le encontró icterico, con funciones mentales superiores normales, sin plétora yugular, con reflujo

hepatoyugular, cardiopulmonar sin alteraciones. Abdomen con hepatomegalia, borde romo, no doloroso, 5x4x4 cm, esplenomegalia 1 cm. Los estudios paraclínicos iniciales arrojaron lo siguiente: triglicéridos: 381, bilirrubina total 22.5, bilirrubina directa 17.5, bilirrubina indirecta 5.5, AST 126, ALT 87, DHL 447, calcio 7.8, sodio 120, potasio 2.9, amilasa 83, lipasa 430, leucocitos 8.1, Hb 14, plaquetas 30,000, CD4 526 (calculados). Reacciones febriles con *Proteus* 1:320, paratífico A y B: 1:80 (en dos ocasiones). PCR 162 mg/dL, FR 28.4. VIH negativo. TORCH: toxoplasmosis IgG 0.07, rubéola IgG 106 e IgM 0.23, CMV IgG 193 e IgM 16. Anticuerpos anti-mitocondriales: negativo. Anti-IgM VHA: 0.21. CD3/CD4/CD8: 29%, T supresores CD3+CD8/CD+: 42%, T helper 86%. El ultrasonido de abdomen evidenció: esteatosis hepática y la tomografía axial computada de abdomen mostró hepatoesplenomegalia, páncreas con pérdida de arquitectura, edema peripancreático en cola.

DISCUSIÓN

Inicialmente por las prácticas sexuales de riesgo del paciente se consideró un síndrome retroviral agudo por VIH, pero las pruebas rápidas y de ELISA fueron negativas. Se descartó hepatitis viral con panel negativo y se consideró reacción cruzada de *Proteus* con rickettsias, por lo que se solicitó serología al Laboratorio Estatal de Salud Pública en Toluca, Estado de México. También se hizo TORCH que sólo evidenció memoria. Se solicitaron autoanticuerpos debido a la posible hepatitis autoinmunitaria (antimitocondriales), que fueron negativos. El urocultivo y el coprocultivo fueron negativos, el hemocultivo reportó *E. coli*. Se realizó endoscopia alta para buscar datos de infección por citomegalovirus debido a que tenía memoria IgG muy alta, pero sólo evidenció gastritis erosiva de leve a moderada. La colonoscopia fue negativa. Se trató con quelantes de sales biliares, hubo que pasar hemoderivados tipo concentrados plaquetarios por trombocito-

penia severa, e incluso antes de tener los reportes serológicos y de anticuerpos el paciente recibió bolos de esteroide empíricos. Se inició doxiciclina empírica y hubo falla del tratamiento, se escaló con levofloxacino más clindamicina, con remisión de la fiebre en 48 horas, evolucionando a la mejoría hasta darse de alta y mantenerse asintomático al seguimiento. La serología vs *Rickettsia typhi* fue positiva al inicio (IgM 1:38) y elevó más de cuatro veces la IgG de control posterior (reporte del Laboratorio Estatal de Salud Pública, en Toluca, Estado de México). Se enviaron 2.5 mL de suero, que idealmente debían enviarse en un plazo no mayor a 8 horas de tener la sospecha diagnóstica, siendo suero no lipémico, no hemolizado, no contaminado, 2-8°C, con reporte en tres semanas, de acuerdo con la NOM-032-ssa-2010, para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las enfermedades transmitidas por vector. El paciente actualmente está asintomático y controlado en la consulta externa.

En general, las rickettsiosis inicialmente se manifiestan con síntomas sistémicos no específicos, como fiebre, cefalea, mialgias, malestar, exantema y formación de escaras en el sitio del inóculo (conocida como mancha negra, debida a la reproducción de bacterias en el interior de las células endoteliales de la zona de la picadura con necrosis de la dermis, la epidermis y edema perivascular, más asociada con el grupo de fiebres manchadas); estos síntomas pueden diferenciarlas de otras enfermedades febriles, pero no son definitivos. Se consideran factores de riesgo la cacería con contacto con zarigüeyas, ardillas voladoras, tlacuaches, venados de cola blanca parasitados con garrapatas. Rara vez los enfermos recuerdan picaduras o prurito y, por tanto, la inoculación por el vector pasa inadvertida. También se consideran factores de riesgo: la edad avanzada, retraso de cinco días de inicio de antibióticos, alcoholismo, depresión, déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa,

hemoglobinopatías, enfermedad renal crónica, hipoalbuminemia, hiponatremia, hipocalcemia y administración de trimetoprim con sulfametoxazol.¹⁻⁵

Rickettsia typhi pertenece al grupo tifus, agente etiológico del tifus endémico o murino. Es transmitido por la pulga *Xenopsylla cheopis* de la rata, aunque piojos y ácaros son potenciales vectores. Los roedores comensales (*Rattus norvegicus*, *Rattus rattus*) son reservorios de la bacteria, pero otros huéspedes vertebrados pueden servir como reservorios (ratón, musaraña, opossum, gato, perro). La pulga de la rata y la rata no sufren enfermedad por *R. typhi*, pero permanecen infectantes de por vida, a diferencia de *R. rickettsii*, que causa enfermedad más agresiva en humanos y que también tiene efecto patológico en la garrapata *Dermacentor andersoni* y *D. variabilis*, pudiendo matarlas, al igual que *R. prowasekii* mata al piojo humano *Pediculus humanus corporis*.³

Manifestaciones clínicas del tifus endémico o murino

Son similares a las del tifus epidémico, aunque menos severas. El periodo de incubación es más prolongado que en el tifus epidémico. Los síntomas prodrómicos incluyen: cefalea, artralgias, fiebre, exantema cutáneo en el tronco (menos aparente que en el tifus epidémico), aunque puede estar ausente. Las complicaciones son raras, se considera una enfermedad benigna, con recuperación completa e incluso espontánea en casi todos los casos, aunque en casos graves puede haber sordera, crisis convulsivas, hemiplejía, insuficiencia respiratoria y renal, miocarditis, necrosis distal en los dedos, los lóbulos de las orejas y los genitales y hepatoesplenomegalia. En población pediátrica hay fiebre en el 100% de los casos, exantema en 57%, anemia, leucopenia o leucocitosis, trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas e hipoalbuminemia.^{1,3}



Figura 1. *Xenopsylla cheopis*: pulga de rata: vector de típus murino.

Diagnóstico

Las enfermedades por Rickettsias se diagnostican principalmente por serología. Los anticuerpos se detectan a 10 días del inicio de los síntomas y tienen pico tres a cuatro semanas posantibióticos. Los antibióticos deben administrarse ante la sospecha de infección sin esperar la confirmación serológica.³ La serología usa diversas técnicas, como fijación de complemento, microaglutinación, ELISA, pero la IFI es la prueba de referencia, determina IgM > 32 o IgG > 128 o cuatro veces de incremento sobre el valor en fase aguda y convalecencia, es suficiente para establecer el diagnóstico, con sensibilidad de 84 a 100% y especificidad de 99 a 100%. También puede usarse amplificación directa de ADN usando PCR (antes de que la respuesta de anticuerpos se detecte).³ La prueba o reacción de Weil-Felix determina de manera cruzada los anticuerpos de Rickettsia, basada en anticuerpos capaces de aglutinar antígenos de diferentes *Proteus vulgaris* (OX-K, OX-2, OX-19). Más de 1:160 en casos de epidemia y más de 1:320 en casos aislados.^{1,3} Las

rickettsias pueden crecer en cultivos celulares, pero sólo están disponibles en laboratorios de referencia. Su sensibilidad es baja, especialmente con administración de antibióticos. Los cultivos celulares en discos de Petri se incuban cuatro días a 37°C, con atmósfera 5% CO₂.³

Diagnóstico diferencial

Incluye influenza, dengue, fiebre tifoidea, malaria, leptospirosis, arbovirus, enterovirus, arenavirus, hantavirus.

Patogénesis

R. typhi se inocula en humanos a través de la piel vía piquete de la pulga de la rata, afectando las células endoteliales, que son el blanco primario, produciendo vasculitis generalizada.

Tratamiento

Por ser intracelular obligado, la susceptibilidad a antibióticos es difícil. En pruebas de susceptibilidad antibiótica se desarrollaron tres tipos de modelos experimentales, que incluyen modelos animales, embriones, cultivos celulares. Las dosis de antibióticos administradas en esos modelos son mucho más altas que las habitualmente prescritas en humanos y es difícil extrapolar a la clínica.³ Son susceptibles a cloranfenicol CIM=1 mcg/mL, oxitetraciclinas, clortetraciclinas, doxiciclina 0.1 mcg/mL, eritromicina 2 a 0.5 mcg/mL, telitromicina 0.5 mcg/mL, rifampicina CIM=0.25 mcg/mL, bacteriostáticos. Las fluoroquinolonas pefloxacina, ofloxacina y ciprofloxacina inhiben crecimiento a 1 mcg/mL; penicilina, metecilina, ampicilina, cefalotina, aminoglucósidos, lincomicina, viomicina, cicloserina, bacitracina, polimixina B, sulfisoxazol, sulfadiacina no son útiles. El ácido nalidíxico sólo produce inhibición parcial.³ El régimen terapéutico es de 7 a 14 días; el de elección es doxiciclina 200 mg/día. Tiempo de deferves-

cencia es 2.89 días con doxiciclina vs 4.23 con ciprofloxacina y 4 días con cloranfenicol. Las tetraciclinas están contraindicadas en menores de 8 años por causar decoloración dental y en el embarazo por toxicidad causando anomalía dental si se da antes de 16 semanas de gestación. También en embarazadas jóvenes hay casos de hepatotoxicidad y pancreatitis. Además, causa intolerancia gástrica y fotosensibilidad. Puede asociarse con ciprofloxacina o cloranfenicol, aunque no hay prueba de que sea más efectivo que la monoterapia. El cloranfenicol tiene riesgo potencial de anemia aplásica y está contraindicado en embarazadas. No hay vacuna disponible.³ La prevención está determinada por el control de pulgas, vectores y huéspedes potenciales.

REFERENCIAS

1. Mercado UMC. Rickettsiosis. Historia y actualidades. *Enf Inf Microbiol* 2010;30:25-31.
2. Navarro CA, Amores VP, Romero CA, Bartolomé MT, Cuesta VE. Rickettsiosis variceliforme o viruela rickettsiósica. *Rev Clin Med Fam* 2011;4:256-258.
3. Maurin M, Raoult D. Tifus murino. *Infectious Disease and Antimicrobial Agents*.
4. Zavala CJ, Ruíz SA, Zavala VJ. Las Rickettsias del grupo de las fiebres manchadas: Respuesta inmune y sus proteínas inmunodominantes. *Rev Med Chil* 2004;132:381-387.
5. Álvarez HG, Contreras SJ. Letalidad por fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* en pacientes de un Hospital pediátrico del estado de Sonora 2004-2012. Cartas al Editor. *Salud Pública Méx* 2013;55:151-152.
6. Martínez MA, Padilla ZG, Solís GLP, Guevara TM. Fiebre manchada de las montañas rocosas. Informe de dos casos. *Gac Méd Méx* 2005;4:309-312.
7. Samir DJ, James JC. Fiebre manchada de las montañas rocosas. Ni tan manchada ni tan montañosa como pensábamos. *Infectio* 2010;14:264-276.
8. Martín del Campo LA, Asencio MA, Partida MP, Ramos RH. Primer reporte de infección por *Rickettsia rickettsii* en Guadalajara, México. *Med Int Méx* 2010;26:183-185.
9. Peniche LG, Dzul RKR, Zavala VJE, Zavala C JE. Tifo murino: Aspectos clínicos y epidemiológicos. *Colomb Med* 2012;43:176-181.
10. Ramal AC, Díaz DE, López TJ. Rickettsiosis enfermedad emergente en Loreto. Evidencia serológica de 20 casos. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2007;24:99-100.
11. Quintero VJC, Hidalgo M, Rodas GJD. Rickettsiosis, una enfermedad letal emergente y reemergente en Colombia. *Universitas Scientiarum* 2012;17:82-99.
12. García GJ, Garciadiego FP, Mendoza AR, Espinoza AL, et al. Tifo murino en el estado de Oaxaca después del huracán Wilma. *An Med (Méx)* 2007;52:198-205.
13. Bolaños M, Ángel MA, Pérez AJ. Tifus endémico murino. Una enfermedad en la que pensar aquí y ahora. *Med Clin (Barc)* 2004;122:383-389.
14. Herrero JA, García VE, Hernández A. Infecciones por Rickettsias y fiebre Q. *Medicine* 2010;10:3881-388.



Síndrome de Wallenberg

RESUMEN

La enfermedad vascular cerebral es un síndrome clínico caracterizado por la rápida aparición de signos neurológicos focales, que persisten más de 24 horas, sin otra causa aparente que el origen vascular. Se clasifica en dos subtipos: isquémica y hemorrágica. La isquemia cerebral es la consecuencia de la oclusión de un vaso y puede tener manifestaciones transitorias o permanentes, lo que implica un daño neuronal irreversible. Durante los últimos años, en países en vías de desarrollo se ha observado un incremento en la mortalidad por enfermedad cerebrovascular; en 2010 se reportó que en México la enfermedad vascular cerebral ocupó el sexto lugar entre las primeras causas de muerte. En todo el mundo, de acuerdo con la Organización Mundial de Salud, constituye la segunda causa global de muerte, de las que 4.95 millones ocurren en países con ingresos medios y bajos. El síndrome de Wallenberg o infarto bulbar lateral es el síndrome vascular más frecuente de la circulación posterior, que desencadena un cuadro clínico caracterizado por daño de la porción lateral del bulbo donde las estructuras afectadas son la rama espinal del trigémino, la vía espinotalámica, el núcleo ambiguo del vago, el pedúnculo cerebeloso inferior y las fibras simpáticas descendentes, lo que se manifiesta con signos de lesión postero-lateral fácilmente reconocibles. El bulbo en su región lateral tiene una irrigación variable, en su mayor parte es irrigada por ramas de la arteria vertebral intracraneal, le sigue en frecuencia una irrigación dual por ramas de la arteria vertebral intracraneal y de la arteria cerebelosa posteroinferior y en una proporción menor la irrigación está a cargo solamente por la arteria cerebelosa posteroinferior. Los signos neurológicos típicos de este síndrome incluyen: síndrome de Horner ipsilateral, hipoalgesia termoalgésica contralateral del brazo, tronco y pierna, hipoalgesia termoalgésica facial ipsilateral con reflejo corneal disminuido, ataxia de extremidades ipsilateral, nistagmo, paresia velopalatina ipsilateral y, con menos frecuencia, paresia facial. Se comunica el caso de un paciente que tuvo cefalea occipital de moderada intensidad, mareo, náusea y vómito, parestesias del hemicuerpo derecho y de la hemicara izquierda, e inestabilidad de la marcha de manera súbita; se realizó diagnóstico clínico de síndrome de Wallenberg, que fue confirmado por imagen.

Palabras clave: síndrome de Wallenberg, enfermedad vascular cerebral.

Wallenberg syndrome

ABSTRACT

Cerebrovascular disease is a clinical syndrome characterized by the rapid development of focal neurological signs that persist for more than 24 hours without apparent cause other than vascular origin. It's classified in two subtypes: ischemia and hemorrhage. Cerebral ischemia is the result of occlusion of a vessel and can be temporary or permanent manifestations, which implies an irreversible neuronal damage. In recent years in developing countries has been an increase in the levels of mortality from cerebrovascular disease, in Mexico it was reported that the CVD occupied the sixth disease among the first causes of death

José O Ulloa-Alday¹
Sergio A Cantú-Ibarra²
Mario G Melo-Sánchez³
Daisy N Berino-Pardo⁴

¹ Servicio de Neurología.

² Servicio de Medicina Interna.

³ Jefatura de Medicina Interna.

⁴ Médico interno de pregrado, Universidad Valle de México. Ciencias de la Salud, Campus Saltillo. Clínica Quirúrgica La Concepción, Saltillo, Coahuila, México.

Recibido: 27 de abril 2015

Aceptado: 24 de junio 2015

Correspondencia: Dra. Daisy N Berino Pardo
dnbp_1993@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Ulloa-Alday JO Cantú-Ibarra SA, Melo-Sánchez MG, Berino-Pardo DN. Síndrome de Wallenberg. Med Int Méx 2015;31:491-498.

in the country on 2010; according to the World Health Organization in the world is the second overall cause of death, of which 4.95 million occur in middle and low income. Wallenberg syndrome or lateral medullary infarction is the most common vascular syndrome on the posterior circulation, which triggers a compromise of the lateral portion of the bulb, where structures that are affected are the spinal trigeminal branch, the spinothalamic tract, the ambiguus nucleus of the vagus, the inferior cerebellar peduncle and descending sympathetic fibers, which manifests with signs of posterolateral medullary lesion easily recognizable. The lateral region of the bulb has a variable irrigation, mostly is supplied by branches of the intracranial vertebral artery (IVA), followed in frequency dual irrigation branches of AVIC and posterior inferior cerebellar artery (PICA) and in less proportion is given only by PICA. The typical neurological signs of this syndrome include: ipsilateral Horner's syndrome, contralateral thermoalgi hypoalgesia on arm, trunk and leg, ipsilateral thermoalgi hypolgesia facial with corneal reflex decreased, ipsilateral limb ataxia, nystagmus, ipsilateral velopalatal paresis and facial paresis with less frequently. This paper reports the case of a male patient who presented moderate occipital headache, dizziness, nausea and vomiting, numbness of the right hemibody and the left side of the face, sudden gait instability, making clinical diagnosis of Wallenberg syndrome and confirmed by imaging.

Key words: Wallenberg syndrome, cerebrovascular disease.

ANTECEDENTES

La enfermedad vascular cerebral es un síndrome clínico caracterizado por la rápida aparición de signos neurológicos focales, que persisten más de 24 horas, sin otra causa aparente que el origen vascular. Se clasifica en dos subtipos: isquémica y hemorrágica. La isquemia cerebral es la consecuencia de la oclusión de un vaso y puede tener manifestaciones transitorias o permanentes, lo que implica un daño neuronal irreversible. Durante los últimos años, en países en vías de desarrollo se ha observado un incremento en la mortalidad por enfermedad cerebrovascular; en 2010 se reportó que en México la enfermedad vascular cerebral ocupó el sexto lugar entre las primeras causa de muerte.¹ En todo el mundo, de acuerdo con la Organización Mundial de Salud, constituye la segunda causa global de muerte, de las que 4.95 millones ocurren en

países con ingresos medios y bajos.² El síndrome de Wallenberg o infarto bulbar lateral es el síndrome vascular más frecuente de la circulación posterior, que desencadena un cuadro clínico caracterizado por daño de la porción lateral del bulbo donde las estructuras afectadas son la rama espinal del trigémino, la vía espinotalámica, el núcleo ambiguo del vago, el pedúnculo cerebeloso inferior y las fibras simpáticas descendentes,³ lo que se manifiesta con signos de lesión postero-lateral fácilmente reconocibles. El bulbo en su región lateral tiene una irrigación variable, en su mayor parte es irrigada por ramas de la arteria vertebral intracraneal, le sigue en frecuencia una irrigación dual por ramas de la arteria vertebral intracraneal y de la arteria cerebelosa posteroinferior y en una proporción menor la irrigación está a cargo solamente por la arteria cerebelosa posteroinferior. Los signos neurológicos típicos de este síndrome incluyen:



síndrome de Horner ipsilateral, hipoalgesia termoalgésica contralateral del brazo, tronco y pierna, hipoalgesia termoalgésica facial ipsilateral con reflejo corneal disminuido, ataxia de extremidades ipsilateral, nistagmo, paresia velopalatina ipsilateral y, con menos frecuencia, paresia facial.⁴ Los infartos cerebrales, por lo general, se subdividen con base en la región anatómica afectada en: aquéllos de circulación anterior o carotídea y circulación posterior o vertebro-basilar, así como relacionados con su fisiopatología en aterosclerosis de grandes vasos, cardioembolismo, enfermedad de pequeño vaso cerebral, o con causas aún menos frecuentes, como vasculopatías no aterosclerosas como: disección arterial cervico-cerebral (DACC), fibrodisplasia muscular, enfermedad de Takayasu, vasculitis del sistema nervioso central y enfermedad de Moya-Moya; entre los eventos vasculares cerebrales, 20% afecta la circulación vertebro-basilar, la causa más común es la isquémica⁵ y la más implicada es la arteria cerebelosa posteroinferior.⁶

Entre los síndromes de isquemia vertebro-basilar está el síndrome de Wallenberg, también conocido como síndrome medular lateral (SML), síndrome bulbar dorso-lateral (SBDL), síndrome de infarto bulbar lateral (IBL) o síndrome de oclusión de la arteria cerebelosa posteroinferior (ACPI), que constituye el prototipo de síndromes que afectan los núcleos de los pares craneales IX y X. La incidencia de este síndrome es incierta; sin embargo, su aparición es más frecuente en hombres, en relación 3:1 respecto de las mujeres, a partir de la edad de 45 años, la edad promedio de manifestación es a los 60 años.⁷

Este síndrome puede ser total o parcial en función de la participación de los vasos que irrigan la médula lateral, generalmente secundaria a oclusión de la arteria vertebral intracraneal o de la arteria cerebelosa inferior debido a aterotrom-

bosis o embolia y en circulación posterior por disección espontánea de las arterias vertebrales.⁸

El área del tronco cerebral implicado en el síndrome medular lateral recibe su irrigación de la arteria cerebelosa posteroinferior, por lo que puede afectar la rama espinal del trigémino, la vía espinotalámica, el núcleo ambiguo del vago, el pedúnculo cerebeloso inferior y las fibras simpáticas descendentes ubicadas en esa área (Figura 1), lo que se manifiesta con síntomas habituales, como vértigo, mareo, nistagmo, ataxia, náuseas, vómitos, disfagia, ronquera, singulto, alteración de la sensibilidad en la hemicara, deterioro de la sensibilidad dolorosa y sensación térmica sobre el lado contralateral del tronco, las extremidades y la cara ipsilateral, así como síndrome de Horner.⁹ Entre los síntomas, el hipo puede ser fácilmente pasado por alto, aunque puede causar neumonías por aspiración, depresión respiratoria y esofagitis, por lo que debe prestarse atención a cada síntoma por sutil que parezca.¹⁰

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 43 años de edad, con carga genética para diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica; hipertenso de un año de evolución sin tratamiento actual y con descontrol crónico de su presión arterial. Acudió al servicio de urgencias el 11 de enero cuando refirió cefalea occipital de moderada intensidad, mareo, náusea y vómito, acompañados, además, de parestesia del hemicuerpo derecho y de la hemicara izquierda, e inestabilidad de la marcha.

Durante la exploración neurológica se encontraron pares craneales I y II sin alteración, III con nistagmo a la derecha, ptosis y miosis izquierda, respuesta pupilar izquierda abolida, IV normal, V hipoestesia en hemicara izquierda, VI y VII normal, VIII vértigo postural, IX y X caída del velo del paladar así como con reflejo nauseoso

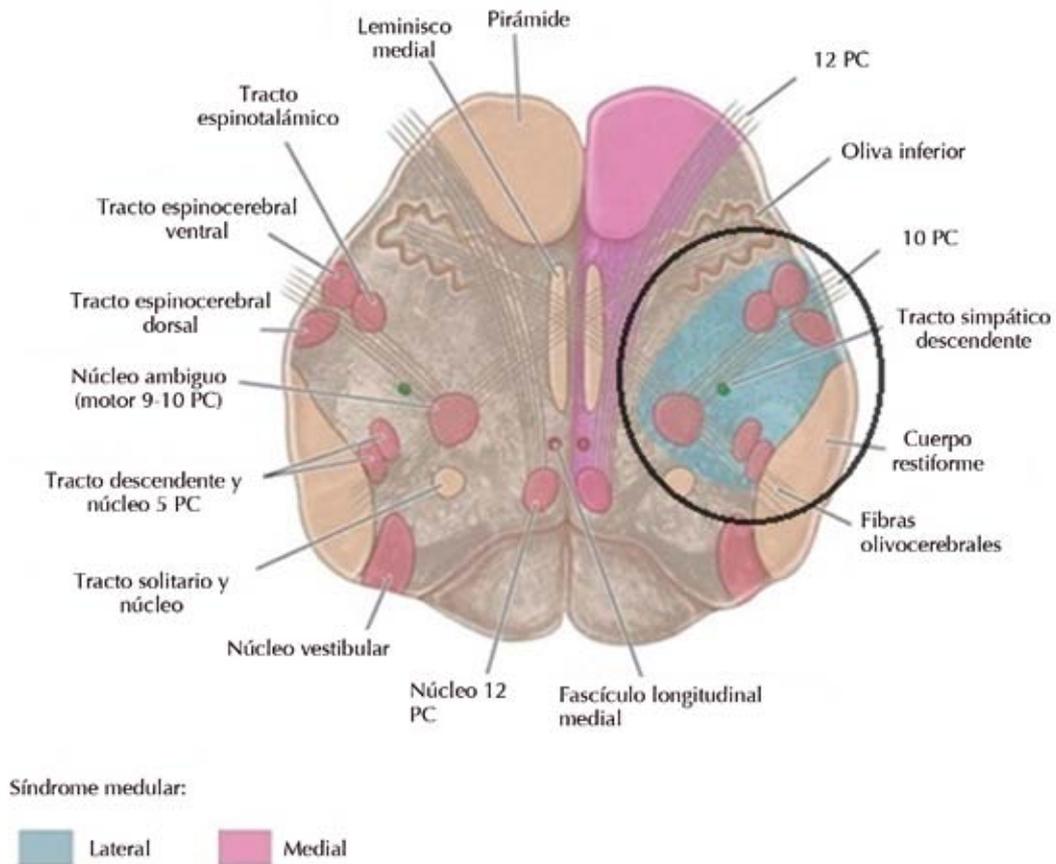


Figura 1. Representación de las estructuras medulares afectadas en el síndrome medular lateral.

abolido, disfagia para líquidos, singulto persistente, XI normal, XII con desviación de la lengua protruida hacia el lado izquierdo.

Las extremidades superiores con reflejos de estiramiento sin alteraciones, fuerza muscular 4/5 y sensibilidad propioceptiva conservada de ambas extremidades, sensibilidad exteroceptiva alterada con hipoestesia en la extremidad derecha.

Las extremidades inferiores tenían fuerza muscular 3/5 bilateral, sensibilidad propioceptiva conservada, exteroceptiva alterada con hipoes-

tesia derecha, reflejos de estiramiento normales, reflejo plantar normal. Marcha inestable con signo Romber positivo.

La tomografía axial computada de cráneo simple y la resonancia magnética nuclear realizadas a su ingreso se reportaron normales (Figuras 2 y 3).

24 horas después persistió con los síntomas comentados, agravándose el cuadro de disfagia y singulto. El 13 de enero de 2015 se realizó nistagmografía que reportó nistagmo posicional espontáneo de características compatibles con vértigo central. La resonancia magnética nuclear

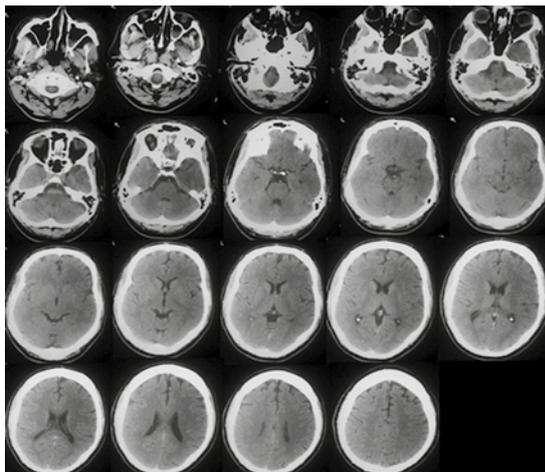


Figura 2. Tomografía axial computada de cráneo simple. Corte axial con estructuras encefálicas normales, sin datos patológicos (inicio).

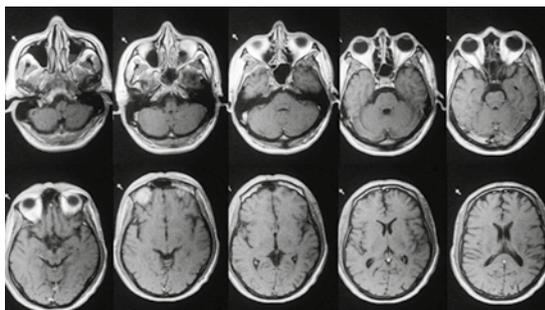


Figura 3. Resonancia magnética nuclear cerebral simple. Corte axial, sin datos patológicos (inicio).

simple y contrastada reportó lesión desmielinizante del lóbulo cerebeloso izquierdo (Figura 4); en T1, T2 y Flair se observó una imagen en el bulbo raquídeo izquierdo, en T1 isointensa e hiperintensa en T2 y Flair, posterior a la aplicación de contraste se observó un realce periférico del lóbulo cerebeloso izquierdo (Figura 5). Para el 17 de enero de 2015 el paciente mostró datos de mejoría clínica desde el punto de vista motor y de la marcha, pero con disfagia persistente,

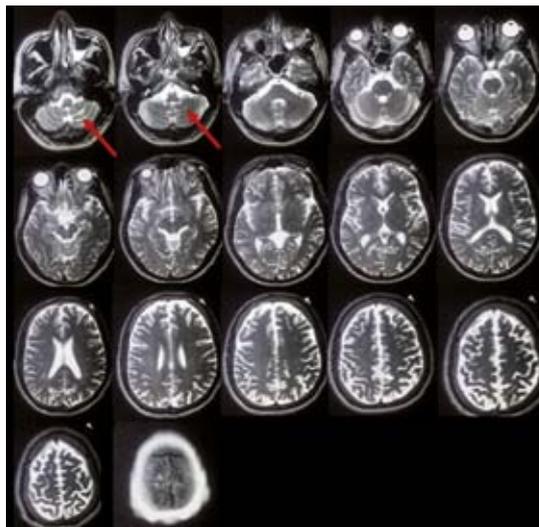


Figura 4. Resonancia magnética nuclear cerebral simple y contrastada. Corte axial con datos de lesión desmielinizante en el lóbulo cerebeloso izquierdo.

por lo que se realizó gastrostomía percutánea endoscópica para alimentación enteral sin complicaciones; más adelante se efectuó una angiografía axial computada del sistema carotídeo en la que se reportó hipoplasia de la arteria vertebral izquierda sin evidencia de placa de ateroma, con diámetro disminuido en el agujero transversal de esa arteria (Figura 6).

El ultrasonido doppler carotídeo evidenció disminución del flujo sanguíneo en ambas arterias, de predominio izquierdo, con datos de enfermedad aterosclerótica incipiente con hipertrofia miointimal sin repercusión hemodinámica (Figura 7).

DISCUSIÓN

La primera descripción del síndrome de Wallenberg la realizó en 1810 el doctor Gaspard Vieusseux de Ginebra, Suiza, y aunque Adolf Wallenberg no fue el primero en identificar el síndrome, a él se debe la descripción clara y precisa de la constelación de signos y síntomas

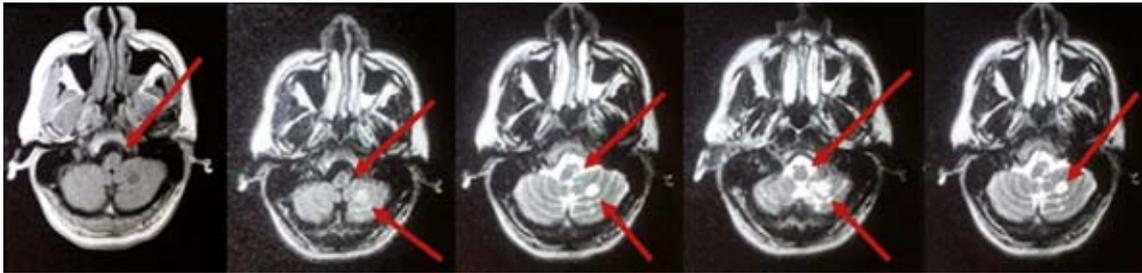


Figura 5. Resonancia magnética nuclear cerebral, corte axial con imagen isotensa en el bulbo izquierdo en T1, hiperintensa en T2 y Flair y tras contraste, se nota un realce periférico del lóbulo cerebeloso izquierdo.



Figura 6. Angiotomografía axial computada. Hipoplasia de la arteria vertebral izquierda sin placa de ateroma evidente, diámetro disminuido a nivel del agujero transverso de las arterias.



Figura 7. ECO doppler carotídeo. Dolilidad en ambos sistemas carotídeos, de predominio izquierdo. Enfermedad aterosclerótica incipiente con hipertrofia miointimal en ambos sistemas carotídeos sin repercusión hemodinámica.

descritos en esta enfermedad, así como la localización de la lesión bulbar mediante estudios neuropatológicos de su primer caso.¹¹

Este síndrome es la manifestación clínica de la isquemia que produce la oclusión de la arteria cerebelosa posteroinferior que irriga gran parte del bulbo raquídeo y la porción inferior de los hemisferios cerebelosos, cuando se produce una oclusión de la arteria vertebral secundario a arterioesclerosis, hipertensión, vasculitis, etc., ocurren lesiones de diversa gravedad a nivel lateral del bulbo raquídeo, donde la tríada representativa del síndrome de Wallenberg consiste en: síndrome de Horner, ataxia ipsilateral del lado de la lesión medular y alteraciones sensitivas, que muestran un pa-



trón alternante; es decir, hipoestesia ipsilateral de la cara y contralateral del tronco, brazos y piernas; además, puede haber ataxia, disfagia, vértigo, disfonía, dolor facial, singulto, diplopía, nistagmo, náuseas y vómitos, como en el presente caso.¹² Aunque la hipoestesia facial y los síntomas oculares son frecuentes, no necesariamente implican que el infarto se extienda más allá de la médula lateral por ejemplo; los infartos cerebelosos acompañan con poca frecuencia el síndrome medular lateral, lo que sugiere que la mayor parte del territorio de la arteria cerebelosa inferior posterior no se dañó, a pesar de la alta frecuencia de oclusión de la arteria vertebral.¹³ Cuando la obstrucción afecta las arterias penetrantes y la arteria cerebelosa posteroinferior, es más fácil la coexistencia de un infarto bulbar lateral y de un infarto cerebeloso ipsilateral que se confirma en la resonancia magnética nuclear.¹⁴

Este caso clínico muestra claramente la afección cerebelosa en la resonancia magnética nuclear que, como se sabe, es el método de elección para confirmar el diagnóstico debido a la cantidad de artefactos óseos que aparecen en la tomografía axial computada; en consecuencia, se observan imágenes típicamente isquémicas de un infarto agudo o subagudo, de acuerdo con el tiempo de evolución.¹⁵

Los síntomas de este paciente fueron agudos al ingreso con manifestaciones clínicas que coincidían con lesión posterolateral de la médula oblongada; a pesar de que los primeros estudios resultaron normales, el diagnóstico imagenológico se confirmó en días posteriores; sin embargo, debido a que el paciente no tenía factores de riesgo de importancia, a excepción de la hipertensión arterial sistémica, se decidió realizar una angiotomografía axial computada y ultrasonido doppler de sistema carotídeo para establecer un diagnóstico preciso. En estos estudios se demostró que la arteria vertebral

izquierda estaba hipoplásica y, por tanto, explicaba la lesión isquémica a nivel bulbar, aunado a la enfermedad aterosclerótica y la hipertrofia miointimal que afectaba de manera secundaria el flujo circulatorio en esa zona.

El diagnóstico del síndrome de Wallenberg o síndrome medular lateral es básicamente clínico, y se confirma mediante resonancia magnética nuclear simple y contrastada, que es el estudio más sensible y específico de esta enfermedad.

En este caso, los hallazgos en la resonancia magnética confirmaron la sospecha diagnóstica con evidencia del infarto bulbar lateral y cerebeloso ipsilateral.

El tratamiento en esta enfermedad es sintomático, debido a que normalmente no se puede realizar reperfusión mecánica por el calibre de los vasos y administrar trombolíticos conlleva más un riesgo que un beneficio, por lo que se basa en la vigilancia estrecha de las posibles complicaciones y recurrencias, además de su prevención con insistencia en el control de los principales factores de riesgo precipitantes, como la hipertensión arterial sistémica, dislipidemias y diabetes mellitus; a largo plazo, se puede evaluar la administración de anticoagulantes orales de manera individualizada en cada paciente.

El pronóstico regularmente suele ser favorable y las secuelas, aunque comunes, por lo general son poco discapacitantes; en este caso dos semanas después del alta hospitalaria el paciente refirió desaparición total de los síntomas y de la disfagia, por lo que se retiró la gastrostomía.

El paciente continuará vigilancia especializada por el servicio de Neurología y, debido a la ausencia de otro factor de riesgo asociado, no ha requerido tratamiento con antiagregantes plaquetarios.

REFERENCIAS

1. SINAVE/DGE/SALUD/Perfil Epidemiológico de las Enfermedades Cerebrovasculares en México, 2012;39.
2. Arauz A, Ruíz Franco A. Enfermedad vascular cerebral. Rev Fac Med UNAM 2012;55:11-19.
3. Cardinalli DP. Enfermedad vascular cerebral. Neurociencia aplicada: sus fundamentos, 2007;20-21.
4. Hoppe WA, Brunser RA, Cárcamo PD. Síndromes topográficos vasculares oclusivos. Tratado de neurología 2005;226.
5. Mota Vega B, Rosales Salyano V, Ayalo Castro D. Síndrome de Wallenberg: presentación de un caso clínico y revisión de la literatura. Rev Med Hosp Gen Méx 2012;75:219-223.
6. Vázquez Elizondo G, Nader Kawachi J. Síndrome de Wallenberg. Médica Sur, México 2005;12:212-214.
7. Carrillo Esper R, et al. Caso clínico: Síndrome de Wallenberg. Rev Invest Med Sur 2014;12:141-144.
8. Shetty SR, Anusha RL, Thomas PS, et al. Wallenberg's syndrome. J Neurosci Rural Pract 2012;3:100-102.
9. Amine EM, Hanane I, et al. Dysphagia caused by a lateral medullary infarction syndrome (Wallenberg's syndrome). Pan African Medical J 2012;12.
10. Sampath V, Gowda MR, et al. Persistent hiccups (singultus) as the presenting symptoms of lateral medullary syndrome. Indian J Physion Med 2014;36:341-343.
11. Escobar A. Nota bibliográfica de Adolf Wallenberg. Rev Med Neuroci 2007;8:296-298.
12. Gallego J, Herrera M, Navarro MC. Manifestaciones oftalmológicas de la enfermedad cerebrovascular. An Sist Sanit Navar 2008;31:111-126.
13. Sacco RL, Freddo L, et al. Wallenberg's lateral medullary syndrome. Clinical magnetic resonance imaging correlations. Arch Neurol 1993;50:609-614.
14. Hernández-Hernández CA, Díaz Romero MD y col. Síndrome de Wallenberg. Reporte de caso. Rev Esp Med Quir 2004;9:68-71.
15. Roldán Valadez E, Juárez Jiménez H y col. Síndrome de Wallenberg: hallazgos en resonancia magnética con correlación clínica. Gac Méd Méx 2007;5:429-432.

Ketorolaco SUPRADOL®

Suprime el dolor

Cuando es apremiante
suprimir el dolor...

SUPRADOL® Ketorolaco trometamina Tabletas, tabletas sublinguales, inyectable, Gel. **FORMA FARMACÉUTICA Y FARMACOLÓGICA:** Cada tableta contiene: Ketorolaco trometamina 10 mg. Excipiente c.p.p. 1 tableta. Cada tableta sublingual contiene: Ketorolaco trometamina 30 mg. Excipiente c.p.p. 1 tableta. Cada ampolla con solución inyectable contiene: Ketorolaco trometamina 30 mg. Vehículo c.p.p. 1 mL. Cada ampolla con solución inyectable contiene: Ketorolaco trometamina 60 mg. Vehículo c.p.p. 2 mL. Cada jeringa prellenada contiene: Ketorolaco trometamina 30 mg. Vehículo c.p.p. 1 mL. Gel a 100 mg/mL. **CONTRAINDICACIONES:** Antecedentes de hipersensibilidad 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 acetilsalicílico, ni ante úlcera péptica activa. No se debe administrar en niños en el postoperatorio de amigdalectomía. No se recomienda 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 descompensa 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 anafilactoides en sujetos sin antecedentes de atopía. Ketorolaco inhibe la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado; aunque el tiempo de coagulación de ácido acetilsalicílico a función plaquetaria 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 recibiendo 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 cardiovasculares, 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 recomendó 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 asociados al uso de AINES disminuye de 50 a 10%, cuando se utilizan durante períodos cortos. Con el uso de ketorolaco, las reacciones secundarias son poco frecuentes: úlcera péptica, sangrado gastrointestinal, sangrado cerebral, náusea, vómito, diarrea, dispepsia, dolor gastrointestinal, diarrea, constipación, inflamación, secreción de saliva, disfunción hepática, edematosa, vómito, gastritis, eructos, edema, eritema, erupción, aumento de peso, rubor, púrpura, hemorragia, púrpura, serosanguinolencia, mareo, náusea, sudoración, boquera, náusea, vómito, pérdida de peso, somnolencia, depresión, ansiedad, dolor, insomnio, irritabilidad para concentrarse, insomnio, estimulación, vértigo, disnea, asma incrementado en la frecuencia urinaria, angitis, hematuria, prurito, urticario, rash, anomalías del gusto y de la vista. También, 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, hipotensión, 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 extrapiramidales. 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 reacciones 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 mostraron que frente a concentraciones terapéuticas de salicilato (30 mg/mL), la fijación de ketorolaco se redujo un 2%. Las concentraciones terapéuticas de digoxina, paracetamol, fenofibrin y valbuciclor, 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 degradara 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® altera 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 administración concomitante de SUPRADOL® e inhibidores de la ECA aumenta el riesgo de daño renal, particularmente en pacientes deplegados de volumen. Ketorolaco ha sido administrado concurrentemente con morfina o meperidina en varios estudios clínico de dolor postquirúrgico, sin evidencia de interacciones adversas. Una dosis alta en gatas 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 teratogénico, carcinogénico o mutagénico. **DOSES Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral, sublingual, IV o i.M. **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 máximas de 120 mg al día. **Infiltración:** Iniciar con un bolo de 30 mg i.v. en un mínimo de 15 segundos y posteriormente seguir con una infiltración continua con una velocidad máxima de 5 mg/hora. (Es compatible con los soluciones parenterales convencionales). 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:** Aplicar 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 posteriormente 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 subsiguientes). 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. **Infiltración intravenosa en niños:** 0.17 mg/kg/h, sin exceder la dosis máxima recomendada. **SOBREDOSIFICACIÓN INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES 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 administrados por vía oral o voluntarios sanos, no produjeron efectos adversos aparentes. Se ha reportado acidosis metabólica después de la sobredosis 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 (i.v.P.A.). 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.** Etica Farmacéutica desde 1938. A. López Mateos Núm. 68 Cuajimalpa 05000 México, D.F. Reg. 026192, 036192, 0962000 y 250199 SSA, IV No. de Entrodo: 03301010105. No de entrodo SSA: H330020225615



LIOMONT
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938



EMPRESA SOCIALMENTE RESPONSABLE

...Cambia la expresión
de su paciente

nuevo

RaaS®

Telmisartán

El antihipertensivo con beneficios metabólicos



1 toma al día

Línea *cardiometabólica*

LIOMONT
ÉTICA FARMACÉUTICA DESDE 1938



ESR
EMPRESA SOCIALMENTE RESPONSABLE

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 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 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 descontinuado inmediatamente. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Las reacciones secundarias del medicamento listadas 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: 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: Eczema, 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 aumento de 20% en las concentraciones plasmáticas mínimas (39% 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, TERATOGÉNESIS 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



Adriana Azucena Rodríguez

Óscar Benassini

Caduceo. Ocho relatos desoladores por insanos

Palabras y Plumas Editores. México 2015

¿Qué hacemos cuando llega a nuestras manos un libro nuevo, de un autor que no conocemos? Ver la portada, hojearlo. Fue lo que hice y llamé mi atención el símbolo del infinito que se ofrece en la portada y salta de vez en cuando entre las páginas. Y entonces... leí el prólogo, así es que quiero comenzar con la descripción que hace el autor del dígito ocho:

Se trata de dos líneas ininterrumpidas una de la otra, pero cada una de las dos, opuestas en principio mientras descienden, se cruzan para fundirse en una y vuelven de nuevo a hacer distancia. Semejante desplazamiento es tan continuo como inevitable: bajan, se cruzan y se convierten así en el símbolo por excelencia del infinito, de la banda sin fin que no es sino un ocho en posición horizontal. ¿Qué tienen de infinitas las historias que aquí aparecen? ¿Habrán de durar para siempre? O quizá es que no concluyen. Eso, tal vez: que en la narración no existe un final para ninguna de ellas más allá de la desolación, como si temas y sucesos fueran en esencia redundantes. Por eso son ocho, porque no tienen finales.

Es esta idea la que sirve de base a mi comentario.

La vida y el cuento son opuestos entre sí. Nada en la vida parece concluir ni siquiera con la muerte. Nada parece sorprendernos ni siquiera las grandes desgracias o las peores decepciones.

En cambio, el cuento es artificial: se basa en la lógica de la excepción ("todos los días hacía tal o cual, pero aquella mañana..."); algunos cuentos hacen creer que esas pequeñas excepciones tienen un sentido tan fuerte que ya Julio Cortázar popularizó la expresión de *knock out* para referirse a ese efecto que buscaba en sus cuentos. El cuento crea lo insólito. Entonces, aunque en el prólogo lo niegue, Óscar Benassini logra ese mecanismo de revelación característico de un cuento; y lo logra mediante la excepción ineludible, la insania. Ante ella, todo es inasible, incomunicable. Y al mismo tiempo, insoportablemente humano. El escritor advierte también que "en la narración no existe un final", pero de inmediato aclara: "no existe un final más allá de la desolación". Pero el cuento se define no por concluir, sino por revelar. Y esa desolación es lo que se revela en cada cuento de este libro.

Es indudable que, gracias a la psicología y la psiquiatría, sabemos más sobre la locura que en el pasado: la esquizofrenia, el trastorno bipolar o la depresión resultan términos relativamente comunes en nuestro vocabulario cotidiano; sin embargo, no tenemos ni idea de cómo reaccionar ante el insano; mucho menos qué hacer ante la posibilidad de nuestra propia locura. Lejos de dar respuestas, Benassini abre nuevas incógnitas sobre la naturaleza del trastorno mental que comienza casi sin darse cuenta, con un pensamiento constante, irrefrenable. Como el descubrimiento de la maternidad fallida, por estar destinada a un hijo cercado por la discapacidad, la imposibilidad de comunicación. Estoy hablando del cuento titulado "Único", en el que el personaje infantil padece síndrome de Down; pero no es él en quien veremos el proceso de la insania que tan bien parece conocer el autor,

sino en la madre. ¿Escuchamos un poco sus terribles confesiones?

Añorar la estupidez de un crío tarado ni más ni menos, cuando enfrentaba el contacto diario, terrible por constante hasta aplastarla en su resultar inevitable, ¡con la criatura aquella que por más que le dijeran que era su hijo...! Nadie iba a poder entender jamás cómo topa el anhelo de criar con un engendro que no ofrece absolutamente nada. Eres madre para saberte buena, cuidas a los hijos en su necesidad hasta saberte amorosa, justificando tu existencia a través de la tarea por excelencia, la que concede todas las cualidades deseables para devolverte ese conjunto perfecto de conceptos acerca de ti misma.

La convivencia con la enfermedad mental produce un tipo de contagio que tiene su propia lógica y proceso de expansión: no lo descubriremos en este libro, o en este cuento, pero al menos hallaremos una historia y una voz capaz de provocar en el lector empatía con las decisiones extremas del personaje de la madre, y contemplar azorados ese no-lugar, por inaccesible, en donde habla el chico:

Ha pasado mucho tiempo, eso puede saberse aquí porque la luz se va volviendo tenue ya. Y hoy parece haber sido el día en que la mamá se comportara del modo más raro desde que se tienen registros. Ha vuelto a los ruiditos esos, seguidos de espasmos cortos, mientras la humedad fluye por todas partes de arriba hacia abajo hasta dejarla mojada. Ha pasado un tiempo así, y ahora se acerca a donde fueron quedando esparcidos los restos de la sustancia, meticulosa los va recuperando con la que le dicen cuchara, y cuando ha logrado reunir cierta cantidad se ha ido a la esquina del espacio, se ha

recargado contra la superficie de los muros y ha comenzado a ingresar la comida en ella. Con cada porción que ingresa porque la traga a pesar de que la pasta también busca salirse con espasmos de todo su tronco, parece irnos abandonando despacito, de manera cada vez más clara. Raro, por esta vez no buscó el contacto en el que siempre se empeña.

A veces, viene a enredarse con nuestros delirios colectivos: el fuego del infierno, una divinidad que condena el deseo que ella misma puso en sus criaturas. Es el caso de *"Misereatur"*, el primer texto del libro; las fantasías de la no tan angelical Angelita son el motor hacia la pendiente de la locura:

Ya se iba acostumbrando Angelita a que las tentaciones fueran subiendo de tono cada vez que buscaba conjurarlas, a veces por días, a veces por semanas, con su *"Misereatur"* que poco a poco iba dejando de escuchar el Jesús clavado en su cruz que ocupaba el altar de la parroquia. Así que, aunque iba llevando en la mente cada punto de la florecita que le bordaba al trapo para las tortillas, concentradísima, igual que otras veces le apareció en la imaginación una escena que no había tenido antes: volteaba con rumbo a su vientre, sus piernas y pies para ver clarita la cabeza casi calva del sacerdote al que pensaba recorriéndole con los labios la piel del vientre, debajo del ombligo, luego hacia las ingles y por dentro de los muslos, suavemente para que por momentos imaginara también la lengua húmeda haciéndole lo mismo. Dedos y uñas le faltaban para lastimarse la piel de los antebrazos y las lonjas.

Y es que Benassini reconoce la profunda relación entre la insania y el erotismo, ya perfilada desde



las indagaciones de Freud. El asunto se sublima a una ansiedad religiosa que no puede sino alcanzar al sacerdote. A la chica fea que busca desesperadamente la realización de sus sueños de amar y ser amada, aunque éstos impliquen una solución mágica que la lleva ante la bruja del barrio. La imagen es genial, aterradora:

Así es una bruja.

Esa gorda prieta con el cutis reluciente de crema *cold cream*, los labios pintados de rojo sangre y la melena renegrida de tinte, medio acomodada para hacerle marco al rostro cachetón de nariz chata. Así son las brujas y ya.

Y de ahí, a experimentar con la romántica estramomia y el venenoso Ferox, sustancias que reconocemos como nuestro tradicional toloache, cuyos efectos son los que se esperan en el embrujado, pero llegan al extremo de la adicción al enamoramiento de la embrujadora. (Hay que leerlo porque) el tono de este cuento va de lo cómico a grotesco, porque nos grita a la cara que los filtros de amor escasean “de tantos amores como hacen falta y de tan poquito que las personas les quieren poner de sí”.

También esta relación entre la locura y el erotismo alcanza a uno de esos individuos que pretenden curar a los insanos dejándose arrastrar por la fascinación de la relación médico-paciente. En el cuento “Bellísima insania”, entonces, tenemos a los personajes de Valeria, nínfula de quien es imposible no enamorarse, combinación de vulnerabilidad, sensualidad y manipulación, y el de Quiroga, psiquiatra fatalmente predestinado a la pérdida. El sanatorio psiquiátrico parece el pozo profundo en que, como en la cárcel, doctores y pacientes están igualmente alienados de una sociedad incapacitada para distinguir los matices entre la víctima y el victimario, el loco y el cuerdo. En ese espacio de reclusión, intuye Benassini, el más fuerte se encuentra al filo, en riesgo constante

de caer al vacío. En cambio, el débil, en un sitio diseñado para pensarlos como víctimas, puede lograr el control de ese mundo a escala que es el hospital psiquiátrico. La inusitada prosa del autor hace deslizarse en un reducido espacio, las contradicciones del protagonista:

Una cosa tenía que ser siempre clara: la niña no debía erotizarte, no era un asunto de deseo porque el cuidado amoroso que te iba haciendo vivir sencillamente no lo permitía. Lo pensaste paterno-filial un par de días tal vez, para descartarlo tan pronto como tu condición de exaltación te permitió cancelar esa vía. Valeria era una mujer, o cuando menos iba a serlo pronto, tan rápido como fueras consiguiendo esa sanación a la que tu labor diaria iba dando paso.

Esa pulsión erótica logra uno de los recursos mejor logrados en lo que respecta al narrador y la perspectiva. En el cuento “Nosotros” tenemos a un personaje doble: la psiquiatra de un hospital que debe atender a un paciente con delirios artísticos, y un pintor que ha recibido la invitación de un museo para trasladarse a sus instalaciones y producir seis cuadros. La doctora redacta los resúmenes clínicos o notas de evolución diaria del paciente al que debe atender: un enfermo psiquiátrico que ha construido una realidad alterna en la que es un pintor y la institución un museo que le ha ofrecido una estancia que favorezca la creación de un proyecto estético. El pintor, a su vez, redacta una bitácora de noches de desvelo en la que refiere el proceso de sus cuadros y la relación que establece con su modelo, una enferma mental que cree ser una doctora al cuidado de él mismo. ¿Cuál de los dos narradores cuenta la verdad? Evidentemente, el lector tiende a creer en la doctora; ¿cómo creer en un artista que, además, se parece a Van Gogh, según su descripción? Sin embargo, ambos personajes

terminan por ceder a la erotización, tan frecuente, producida tanto entre doctor y paciente como entre pintor y modelo. En este punto, la doctora pierde credibilidad, en tanto que el pintor, más experimentado en el funcionamiento de las emociones humanas, gana por ser más certero en el análisis de la subjetividad de la pasión compartida. Dejo a los posibles lectores la labor de averiguar, a partir de su lectura, quién tiene razón. Por lo pronto, quiero mostrar la narración de ambos sobre un mismo asunto:

De nuevo intenté aprovechar el tiempo durante el cual le servía como modelo para ahondar en su historia, a pesar de lo difícil que me resultó en un principio, porque me pidió, con esa naturalidad absoluta que debe caracterizar una petición así por parte de un artista, que me desnudara completamente. Pesaba en mi ánimo cada vez menos el adoptar tal desnudez como si fuera una estrategia para hacerle sentir confianza, y cada vez más la fuerza de sus miradas, la contundencia de sus gestos y la firmeza con la que iba dando pinceladas sobre la tela.

El doctor es, sin duda, un personaje fundamental en nuestras modernas relaciones con el trastorno mental, el deterioro inducido por el abuso de sustancias. El médico que funge además de protector, confesor y consejero: "Sabino Fitzgerald,

La atracción sexual no explicaría nada por sí sola, y desde el instante en que le pedí que se desnudara, debido tal vez al pudor natural con el que me sorprendió, a su dificultad para quitarse la ropa y las múltiples variedades de expresión facial que le provocaba mostrarse desnuda, me sentí francamente conmovido. Era como si me preocupara de pronto su mal psíquico, y al estar pintando a una mujer que vive en la insania, la padeceríamos juntos.

el rey mestizo", es el cuento en que la relación es descrita en términos más cordiales, en la que este rey mestizo arroja un cuestionamiento que planteo (porque es un sano ejercicio de expresión verbal adecuado a este momento) a ustedes y al autor, a ver él que contesta:

¡Y es que no mames, no mames, no mames! ¡Cómo escribir, pinche médico, cómo sales con esa chingadera a estas alturas! Y no es que te vaya a recetar el "de eso qué sabes tú", previsible en cualquier alimaña pseudoculturera de mi condición, y me refiere a mi condición de escribir, no a la de drogarme y vivir de ¿psicótico le dicen ustedes?, a falta de un dónde más esconderme. ¿Sabes qué se aprende escribiendo? ¡Que a quién chingados le importa! ¿A los pinches mamonsetes que conforman la subraza intelectual? ¿A los administradores de la cultura?, ¿a los mecenas pendejísimos que te brindan el trago y la pinche cenitculera en su fresísima casa del Pedregal y con eso creen que ya hicieron arte?

Este libro contiene esa serie de cuestionamientos (aclaro que no todos emplean ese florido lenguaje, para tranquilidad o decepción de los lectores); por eso puede aplicarse a estos relatos el criterio cortazariano de cuentos con *knock out*. Advierto que el lector desprevenido puede acabar en la lona después de las ocho noqueadas; pero también el cuento es una estancia breve en donde coinciden las conciencias del autor y el lector: el diálogo puede resultar tan revelador y el lugar de encuentro tan acogedor que el lector siente la invitación a volver cuando quiera. Estos testimonios, tal vez ficticios pero con sabor a verdaderos, nos proporcionan una visión irónica, triste, paradójica y fresca de ese tema universal que es la locura (con referentes en Cervantes, Rulfo), y nos permite asomarnos a ella como temor constante, exorcizado gracias a la lucidez de la prosa de Óscar Benassini, a quien agradezco la oportunidad de leer y comentar ante ustedes.



Sergio Emilio Prieto Miranda

Médico Internista. Adscrito al departamento de Terapia Intensiva del Nuevo Hospital Civil Dr. Juan I Menchaca, Guadalajara, Jalisco, México.
sergioprieto08@gmail.com

Martin Gayford

Miguel Ángel. Una vida épica

Editorial Taurus. México 2014

¿Alguna vez se ha preguntado usted estimado colega si los médicos debemos saber de arte? ¿Es usted asiduo a este tipo de lecturas, de visitar museos, de leer biografías de los grandes maestros o en este caso del Renacimiento? Es evidente que en nuestro México la población en general lee muy poco, y creo los médicos no somos la excepción. Sin embargo, creo ahora tenemos una muy buena justificación para introducirnos al mundo del arte con este extraordinario libro escrito por el inglés Martin Gayford, crítico de arte y biógrafo radicado en Cambridge que se intitula *“Miguel Ángel, una vida épica”*.

Me gustaría darle sólo algunas pocas razones por las que usted, querido amigo, debe leer este libro; en primer lugar y para mí la más importante el autor nos muestra a un Miguel Ángel de carne y hueso. El libro está basado en una fenomenal búsqueda bibliográfica y con una narrativa sencilla, en mi caso creo que algunos textos de arte tienen la dificultad que sólo los expertos los pueden entender, pero en este caso no. La obra está dividida en 22 capítulos con más de 606 páginas, al inicio el autor nos muestra el árbol genealógico del maestro florentino, de la familia Médici (de quien dependió muchos años de su vida), el mapa de la Italia central de ese tiempo, la lista de los papas que sirvió durante su vida, una lista de ilustraciones y la lista de créditos. El primer capítulo comienza precisamente con la descripción de los días finales antes de la muerte del genio, una de sus últimas frases: *“Pongo mi alma en manos de Dios, y entrego mi cuerpo a la tierra y mis posesiones a mis parientes más próximos, a los que encarezco que, cuando les*

llegue su hora, reflexionen acerca del sufrimiento de Jesucristo”; ¹ posteriormente cada capítulo narra los hechos más relevantes de su vida, respetando el orden cronológico desde su infancia y nuevamente hasta su muerte. Otras razones para leer este libro es que al dividir en capítulos los hechos más trascendentales del personaje, uno va entendiendo los hechos históricos de la época (como las luchas y pugnas de los papas, de los monarcas vecinos y de su afán expansionista, de las aportaciones de otros artistas) y de la evolución propia del Renacimiento, teniendo como personaje principal al mismo Miguel Ángel. El libro nos permite entender la relación del maestro con otros genios contemporáneos de su época, como fue Leonardo Da Vinci, Rafael, Tiziano, Filipino Lippi, Domenico Ghirlandaio (este último considerado su tutor durante su adolescencia) y muchos otros a los cuales desdeñó y nunca consideró de su nivel, ni dignos rivales. El mismo Miguel Ángel decía: *“Como modelo digno de confianza para mi vocación, al nacer se me entregó el ideal de belleza que es la lámpara y el espejo de mis dos artes”*. ² El genio de Florencia gozó de gran longevidad pues vivió casi 89 años, algo poco usual incluso hasta nuestros tiempos; después de leer su biografía uno puede concluir que Miguel Ángel fue, en efecto, el más grande escultor de su tiempo (él mismo siempre afirmó que esa era su verdadera profesión), pero también fue un maravilloso pintor, arquitecto, poeta, estratega militar, administrador, etc. Se relacionó con múltiples personajes, algunos sumamente controvertidos que finalmente derivaron en distintas corrientes teológicas, como la Iglesia Ortodoxa, Luterana, la Ignaciana, por lo que muchas veces fue investigado y acusado de traidor, siempre fue protegido por el papa a quien servía en su momento, no estuvo indemne de tener una gran cantidad de enemigos tanto en

el ámbito del arte, como de la política, que lo obligaron en más de una ocasión a huir de Roma y de Florencia, su ciudad natal. Sería imposible describir sus obras más importantes en este texto, pero el David, el Moisés, La Piedad, las pinturas de la Capilla Sixtina, de El Juicio Final, y las pinturas de la Capilla Paulina nos pueden mostrar sólo una pequeña parte de la grandeza de este genio del Renacimiento.³

Me llama la atención el abordaje que hace el autor de la sexualidad de Miguel Ángel, se le justifica en diferentes momentos de su vida y del libro como un hombre casto y que por eso nunca se casó y tuvo descendencia. Describe su biógrafo que en aquella época no se conocía como tal la homosexualidad, pero sí se castigaba la sodomía; situación que aparentemente siempre cuidó. Parece muy evidente en su obra, tomando como ejemplo sus sonetos y poemas, que muchos de éstos estuvieron dedicados a varones, y en su obra pictórica y escultórica destacan sus personajes musculosos y bien dotados, lo que implantó toda una moda en el mismo Renacimiento. Miguel Ángel fue, además, un gran anatomista, y se acepta que llegó a disecar muchos cadáveres, incluso algunos de ellos de conocidos del mismo Miguel Ángel, lo que le generó antipatías, situación que no pasó inadvertida para el otro gran genio florentino Leonardo Da Vinci, quien lo criticó y estudió su obra, pero siempre se defendió y apeló a su propio estilo, el cual mostraba una figura más estilizada de la figura humana, y fue una característica propia del Renacimiento en su periodo temprano.⁴ Otro aspecto muy relevante del libro es que nos da una breve explicación histórica

de cada escultura, pintura, construcción o soneto del maestro, incluso cuánto cobró por las mismas, y la gran fortuna que logró amasar al final de su existencia, que dicho sea de paso, se hace mención de la vida tan miserable que llevó, siendo una expresión personal de su avaricia. El autor, al describirnos un personaje real, como señalé previamente, de carne y hueso, podemos apreciar a un genio sumamente contrastante; por un lado se sentía enviado y tocado por el propio Dios y sólo la perfección de sus obras eran dignas de él, pero también podemos apreciar a un personaje polifacético, maniaco, débil, depresivo, neurótico, avaro, egoísta, envidioso, receloso, traidor.

Algunos críticos señalan el presente libro como la *última biografía* de Miguel Ángel, en lo personal sin demeritar a su principal biógrafo Giorgio Vasari,³ a quien además se considera el pionero de la historia del arte. Considero esta obra simplemente *imprescindible* para todo aquel colega que quiera iniciarse en la lectura de la historia del arte, o simplemente sienta gusto o atracción por el tema.

REFERENCIAS

1. Gayford M. Muerte y vida de Miguel Ángel, en Miguel Ángel. Una vida épica. México: Taurus, 2014;32.
2. Gayford M. Aprendizaje rebelde, en Miguel Ángel. Una vida épica. México: Taurus, 2014;69.
3. Bartz G, Köning E. David y la elección de un patrón para la ciudad, en Grandes maestros del arte italiano. Miguel Ángel. Edición al español. Barcelona: Ullmann HF, 2007;28.
4. Zöllner F. Leonardo en Florencia (1504-1506): cuadros de batallas y "la retórica del músculo", en Leonardo de Vinci. Obra pictórica completa. 1ª edición al español. España: Taschen, 2010;173.

Línea *cardiometabólica*

nuevo



nuevo



Es eficaz, es accesible, es calidad Liomont.



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 x 27 cm), a doble espacio, acompañado de un dispositivo de almacenamiento (USB o CD-RWD) 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).
Además, los artículos deben enviarse vía electrónica mediante el sistema de gestión OJS (Open Journal System) Nieto Editores de la Revista Medicina Interna de México, junto con el formato de cesión de derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Solo debe ingresar a: www.revisionporpares.com, registrarse y seguir paso a paso para cargar sus archivos, que serán evaluados por pares. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal.
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, edi-

toriales, 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 trata de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
 - a) **Antecedentes.** Expresé brevemente el propósito del artículo. Resuma el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
 - b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.
 - c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
 - d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
 - e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes.

Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como Medicina Interna de México Volumen 31, Núm. 3, mayo-junio, 2015 www.nietoeditores.com.mx "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y col. (en caso de autores nacionales) o et al. (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará Suppl X entre el volumen y la página inicial.

La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:

Torres BG, García RE, Robles DG, Domínguez G, y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992;57:226-229.

Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:

Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;120-129.

Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.

11. **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



**NIETO
EDITORES**

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!



YouTube

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

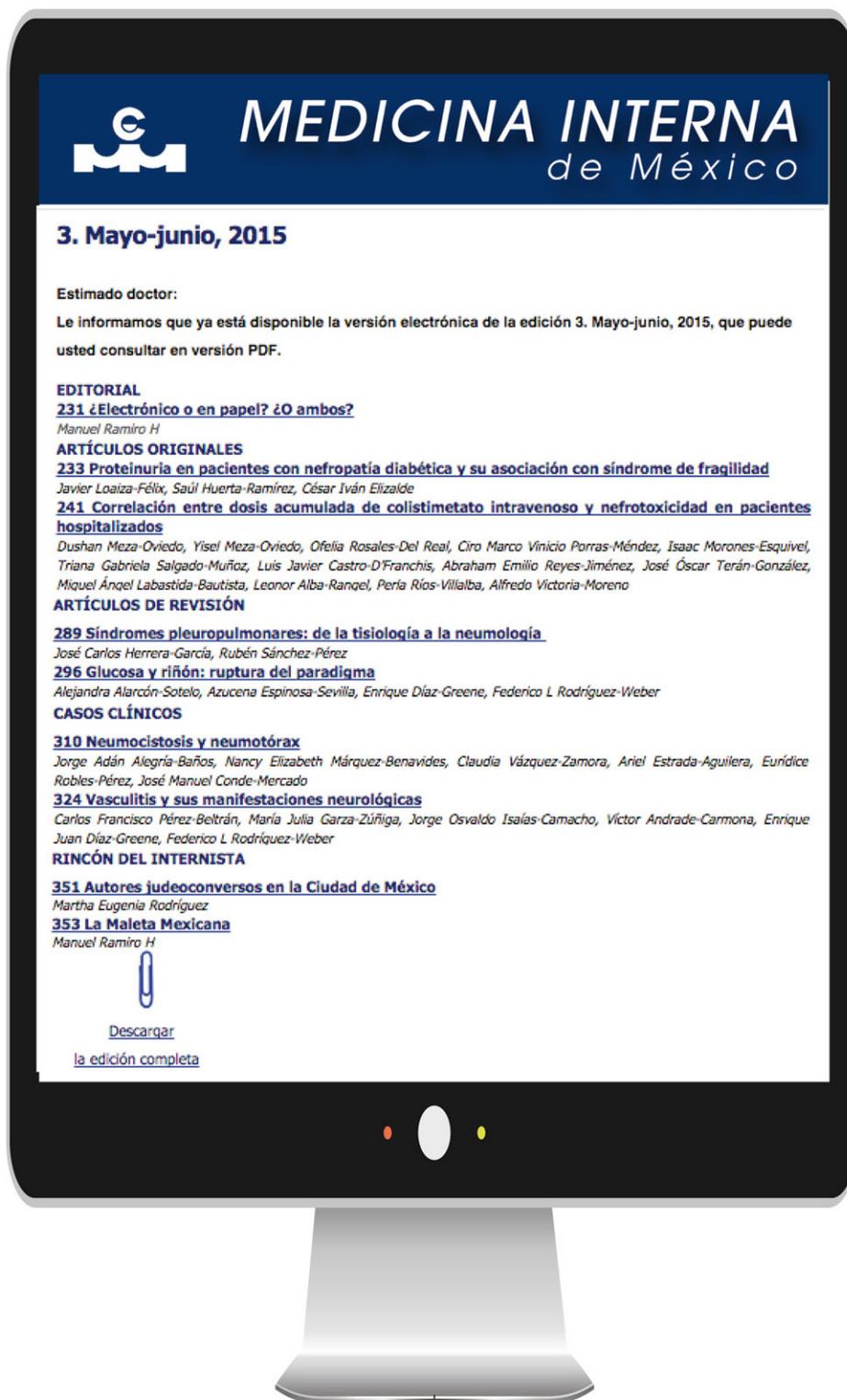
www.youtube.com/nietoeditores



Para Nieto Editores, el principal compromiso es difundir información científica de calidad, actual, y de trascendencia en el cuidado de la salud.

¿Ya recibe la revista en su correo electrónico?

Medicina Interna de México



SIN
COSTO

Envíenos sus datos a: anieto@nietoeditores.mx
(Correo electrónico, nombre completo, especialidad, ciudad y estado)

Consulte nuestro **aviso de privacidad**: <http://www.nietoeditores.com.mx/aviso.php>

Kastandi®

Duloxetina



ANTIDEPRESIVO

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada TABLETA

de liberación retardada contiene:

Duloxetina clorhidrato equivalente a 60 mg 30 mg
de Duloxetina
Excipiente, cbp 1 tableta

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Duloxetina está indicado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, dolor por neuropatía diabética periférica, tratamiento del dolor muscular esquelético crónico debido a osteoartritis crónica y lumbalgia, fibromialgia y en trastorno por ansiedad generalizada. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida a la Duloxetina o a los componentes de la fórmula. Duloxetina no debe usarse en combinación con inhibidores de la monoaminooxidasa ni dentro de los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa. Se deberá esperar cuando menos 5 días después de suspender la Duloxetina para poder iniciar tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa. **PRECAUCIONES GENERALES:** Al igual que con otros medicamentos activos sobre el SNC, la Duloxetina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía y/o convulsiones. Se ha reportado midriasis en asociación con Duloxetina por lo tanto, cuando se prescriba Duloxetina en pacientes con incremento de la presión intraocular o en pacientes con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho se deberá hacer con precaución. Pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30ml/min) o insuficiencia hepática severa, se observa un incremento en las concentraciones plasmáticas de Duloxetina. Se debe utilizar una dosis inicial menor en dichos pacientes si es clínicamente importante. En algunos pacientes Duloxetina se asocia con incremento de la presión arterial. En pacientes con hipertensión arterial conocida y/u otra enfermedad cardíaca, se recomienda la vigilancia de la presión arterial. La posibilidad de suicidio es inherente a la depresión por lo que debe considerarse la supervisión en pacientes de alto riesgo. Al igual que con otros inhibidores de la recaptura de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina, casos aislados de ideas suicidas y comportamiento suicida se han reportado durante la terapia con Duloxetina o en forma temprana después de la suspensión del tratamiento. Aunque no se ha establecido un papel causal de la Duloxetina en la inducción de dichos eventos, algunos análisis de datos agrupados de antidepresivos en trastornos psiquiátricos indicaron un aumento en el riesgo en pacientes pediátricos y adultos jóvenes (< 25 años) en comparación con placebo. No hay experiencia en pacientes menores de 18 años. Duloxetina puede asociarse con eventos indeseados de sedación y mareo, por lo que se debe recomendar a los pacientes medidas de precaución al manejar maquinaria o vehículos de motor. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Duloxetina solo debe ser utilizado durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial sobre el feto. No hubo evidencia de teratogenicidad en los estudios en animales. Lactancia: La Duloxetina se excreta en la leche materna. No se conoce la seguridad de Duloxetina en lactantes, no se recomienda la lactancia mientras se recibe Duloxetina. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Se ha reportado: Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, arritmia supraventricular, glaucoma, hepatitis, ictericia, reacción anafiláctica, hipersensibilidad, hiponatremia, hiperglucemia (reportada principalmente en pacientes diabéticos), trismo, espasmo muscular, trastorno extrapiramidal, síndrome serotoninérgico, convulsiones, manía, edema angioneurótico, equimosis, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria, hipotensión ortostática y síncope (especialmente al inicio del tratamiento), crisis hipertensiva. Eventos que se presentaron rara vez: erupción cutánea, alucinaciones y retención urinaria. Con la suspensión abrupta de Duloxetina se ha reportado: mareo, náusea, cefalea, parestesias, vómito, irritabilidad, pesadillas, insomnio, diarrea, ansiedad, hiperhidrosis y vértigo.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: El uso concomitante con inhibidores potentes del CYP1A2, es probable que resulte en mayores concentraciones de Duloxetina, por lo que se debe utilizar una dosis menor de Duloxetina (Algunos antibióticos del grupo de las quinolonas Fluvoxamina (100mg una vez al día, disminuyó la depuración plasmática aparente de Duloxetina en cerca de 77%). Duloxetina es un inhibidor moderado del CYP2D6. Su uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6 puede ocasionar concentraciones más elevadas de Duloxetina. Cuando se coadministró Duloxetina a una dosis de 60 mg dos veces al día con una dosis única de desipramina, el AUC₀₋₂₄ de desipramina se incrementó 3 veces. La coadministración de Duloxetina (40 mg dos veces al día) incrementó el AUC en estado estable de tolerodina (2 mg dos veces al día) en 71%, pero no afectó la farmacocinética del metabolito 5-Hidroxi. Paroxetina (20 mg una vez al día) disminuyó la depuración plasmática aparente de Duloxetina en 37%. Si Duloxetina es administrada en combinación con otros medicamentos o sustancias con acción central, especialmente aquellas con mecanismo de acción similar, incluyendo alcohol, se recomienda hacerlo con precaución. El uso concomitante de otros medicamentos con actividad serotoninérgica (por ejemplo, ISRS, IRSNs, triptanos o tramadol) puede ocasionar síndrome serotoninérgico. La administración de Duloxetina a pacientes que esté tomando otro medicamento que también sea de forma importante a las proteínas, puede causar un incremento en las concentraciones libres de cualquiera de ellos. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Carcinogénesis Estudios en ratas y ratones por 2 años. En ratones hembra que recibieron Duloxetina, hubo un incremento en la incidencia de adenoma hepatocelular y de carcinoma sólo en el grupo de dosis altas (144 mg/kg/día), pero esto se considerará como secundario a la inducción de enzimas hepáticas con hipertrofia centrolobulillar asociada y vacuolación. La importancia para el humano de estos datos en ratones no se conoce. La Duloxetina carece de efecto mutagénico Alteraciones de la fertilidad: En ratas hembra que recibieron Duloxetina (45 mg/kg/día), se observó disminución en el consumo materno de alimento y de peso corporal, disrupción del ciclo estral, depresión en los índices de nacidos vivos y en la sobrevivencia de la prole, y retardo en el crecimiento de la prole. El nivel de efecto no observado (NOEL) de toxicidad materna, toxicidad reproductora, y toxicidad del desarrollo en el estudio de fertilidad femenina fue de 10 mg/kg/día. **DOSES Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral. Depresión, dolor por neuropatía diabética periférica y trastornos de ansiedad generalizada: iniciarse con una dosis de 60 mg c/24 h con o sin alimentos.

Algunos pacientes pueden requerir dosis por arriba de la recomendada de 60 mg diarios, hasta una dosis máxima de 120 mg por día. En pacientes en los que la tolerabilidad puede ser motivo de preocupación se puede iniciar con una dosis de 30 mg una vez al día por 1 semana, para permitir que el paciente se adapte al medicamento antes de incrementar la dosis recomendada de 60 mg. En pacientes con enfermedad renal terminal (depuración de creatinina < 30 ml/min) se recomienda 30 mg una vez al día. Pacientes con insuficiencia hepática, la dosis inicial debe de ser menor o menos frecuente. La Duloxetina no se ha estudiado en menores de 18 años. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** La experiencia clínica con sobredosis de Duloxetina es limitada. En los estudios clínicos, se reportaron casos de ingestión aguda hasta de 3,000 mg. Solos o en combinación con otros medicamentos, ninguno fatal. Sin embargo, experiencia post comercialización a reportado muertes con sobredosis agudas, principalmente con sobredosis mixtas, pero también con Duloxetina sola a dosis de aproximadamente 1,000 mg. Los signos y síntomas de sobredosis (la mayoría con otros medicamentos) incluyen síndrome serotoninérgico, somnolencia, vómito y convulsiones. No se conoce un antídoto específico, pero si se desarrolla síndrome serotoninérgico, debe considerarse ciproheptadina, y/o control de temperatura, medidas generales como establecer una vía aérea, vigilar los signos vitales y el ritmo cardíaco, lavado gástrico, administración de carbón activado para limitar la absorción y tratamiento sintomático. **PRESENTACIONES:** Caja con 7 tabletas de liberación retardada de 30 mg y 28 tabletas de liberación retardada de 60 mg de Duloxetina. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. Su empleo durante el embarazo queda bajo la responsabilidad del médico, no se use durante la lactancia y en menores de 18 años. **LABORATORIOS SENOSIAIN S.A. DE C.V.** Camino a San Luis Rey No. 221 Ex-Hacienda Santa Rita C.P. 38137 Celaya, Gto. México. **NÚMERO DE REG. 063M2014 SSA** **NO. DE ENTRADA: 153300202C1043**

KASTANDI-A01-15

Viravir®



FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada cápsula contiene:

Pregabalin 75 mg 150 mg
Excipiente cbp 1 cápsula

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Pregabalin está indicada como coadyuvante en el tratamiento de pacientes con epilepsia parcial con o sin generalización secundaria y en el Trastorno de Ansiedad Generalizada (GAD) en adultos. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula y menores de 12 años de edad. Pregabalin se ha asociado con mareo y somnolencia, pérdida de la consciencia, confusión y alteración de la función mental por lo que se sugiere vigilancia sobre todo en la población de adultos mayores o en quienes conducen o usan máquinas de precisión. Algunos pacientes diabéticos que ganan peso con el tratamiento con pregabalin pueden necesitar un ajuste de sus medicamentos hipoglucemiantes. En algunos pacientes se ha observado síntomas de supresión tras la interrupción del tratamiento con pregabalin tanto a corto como largo plazo. La pregabalin debe discontinuarse inmediatamente si ocurren síntomas de angioedema, tal como hinchazón facial, perioral o de las vías respiratorias. Los pacientes deberán notificar a su médico tratante la presencia de cambios en la visión. Existen datos limitados sobre pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa tratados con pregabalin; sin embargo, se sugiere precaución en este grupo de pacientes. No existe experiencia en niños. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA VIRAVIR®:** No debe administrarse durante el embarazo ni la lactancia. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia tras el empleo de pregabalin consistieron en mareo y somnolencia pero en general fueron de intensidad leve a moderada. **Frecuencia:** muy común (> 1/10), común (> 1/100, < 1/10), poco común (> 1/1000, < 1/100) y raro, (< 1/1000). Las siguientes reacciones adversas pudieran asociarse con enfermedades subyacentes y medicamentos concomitantes. **Muy común:** mareo, somnolencia, visión borrosa y diplopia. **Común:** incremento del apetito, confusión, desorientación, irritabilidad, estado de ánimo eufórico, disminución de la libido, insomnio, ataxia, coordinación anormal, trastornos del equilibrio, amnesia, trastornos de atención, deterioro de la memoria, coordinación anormal, temblor, disartria, parestesias, sedación, letargo, vértigo, vómito, distensión abdominal, constipación, xerostomía, fatigabilidad, disfunción eréctil, edema periférico, edema, caminar anormal, sensación de embriaguez, sentirse anormal y fatiga. **Poco común:** nasofaringitis, anorexia, despersonalización, angustia, nerviosismo, depresión, agitación, cambios en el estado de ánimo, dificultad para encontrar las palabras, alucinaciones, sueños anormales, aumento de la libido, ataque de pánico, apatía, trastorno cognitivo, hipostesia, nistagmo, defecto del campo visual, alteraciones de lenguaje, mialgia, migraña, hiporeflexia, disquinesia, hiperactividad psicomotora, mareo postural, hiperestesia, agusia, sensación urente, temblor intencional, estupor, síncope, trastorno visual, defecto en el campo visual, ojos secos, inflamación ocular, disminución de la agudeza visual, dolor de ojos, astenopia, aumento en el lagrimeo, hiperacusia, bloqueo atrioventricular de primer grado, taquicardia, hipotensión, hipertensión, eructo, eructos, bostornos, frío periférico, disnea, tos, sequedad nasal, hipersecreción salival, reflujo gastroesofágico, hipostesia oral, sudoración, exantema papular, espasmo muscular, inflamación articular, calambre muscular, mialgia, artralgia, lumbalgia, dolor en extremidades, rigidez muscular, oliguria, insuficiencia renal, eyaculación retardada, disfunción sexual, opresión torácica, edema generalizado, dolor, escalofríos, astenia y sed. **Raro:** neutropenia, hipoglicemia, desinhibición, euforia, hipoquinesia, parosmia, disgrafía, fotopsia, irritación de ojos, midriasis, osciloplasia, percepción de profundidad visual alterada, pérdida de la visión periférica, estrabismo, resplandor visual, taquicardia sinusal, arritmia sinusal, bradicardia sinusal, congestión nasal, epistaxis, rinitis, ronquidos, sensación de opresión en faringe, acitis, dislagia, pancreatitis, sudor frío, urticaria, espasmo cervical, dolor en columna cervical, rabdomiolisis, amenerrea, mastalgia, supuración mamaria, dismenorrea, hipertrofia mamaria y pirosis. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** De acuerdo a sus características farmacocinéticas, pregabalin tiene poca probabilidad de producir interacciones farmacológicas clínicamente relevantes. La pregabalin puede potenciar los efectos del etanol y lorazepam.

La experiencia post-comercialización señala insuficiencia respiratoria y coma en pacientes que toman pregabalin junto con otros medicamentos depresivos del CNS. Pregabalin parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxicoxida. Existen reportes de eventos relacionados con una disminución en la función del tracto gastrointestinal inferior (ejemplo: obstrucción intestinal, íleo paralítico, constipación) cuando pregabalin fue administrada concomitantemente con medicamentos que tienen el potencial de producir constipación como los analgésicos opioides. **PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Hasta el momento no se han reportado efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis ni sobre la fertilidad. **DOSES Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:**

PADECIMIENTO	DOSES INICIALES	DOSES MÁXIMA DÍA DE ACUERDO A LA TOLERANCIA Y RESPUESTA CLÍNICA
Convulsiones parciales	75 mg c/12 h	150 mg (día hasta 600 mg/día. Ajustar dosis en periodos de 1 semana
Trastorno de ansiedad generalizada (TAG)	150 mg al día, dividiendo c/12	150 mg durante la 1ª semana 300 mg a partir de la 2da semana 450 mg en la 3er semana Hasta 600 mg
Mantenimiento	75 a 150 mg c/12 h	150 a 300 mg
Deterioro renal		
Dep. Cr. 30 a 60 mL/min	75 a 300 mg dividido en c/12 h	300 mg/día
Dep. Cr. 15 a 30 mL/min	150 mg/día c/24 h dividida c/12 h	150 mg
Dep. Cr. <15 mL/min	75 mg/día c/24	75 mg

En caso de ser necesario, la suspensión de VIRAVIR® debe hacerse de forma gradual durante un mínimo de una semana, ya que el paciente puede presentar insomnio, náuseas, cefalea y diarrea después de discontinuar en forma abrupta el tratamiento con pregabalin. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** Se ha descrito trastorno afectivo, somnolencia, estado de confusión, depresión, agitación, e inquietud. En caso de que se presente, se recomienda medidas generales y sintomáticas, inclusive hemodialisis si fuese necesario. **PRESENTACIÓN:** Caja con 28 cápsulas de 75 mg y Caja con 28 cápsulas de 150 mg. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta por lo que no deberá conducir vehículos automotrices ni maquinaria pesada durante su uso.

NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:

Laboratorios Senosiain S.A. de C.V.
Camino a San Luis Rey No. 221
Ex Hacienda Santa Rita, C.P. 38137,
Celaya, Guanajuato, México

NÚMERO DE REG. 300M2014 SSA IV

No. de entrada: 153300202C0262



Senosiain®



Senosiain®

VIRA-A01-15



AGRELESS® CLOPIDOGREL. Tabletas. **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Forma farmacéutica: Tableta. **Formulación:** Cada tableta contiene Bisulfato de Clopidogrel equivalente a 75 mg de Clopidogrel. Excipiente csp. 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 establecida). 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). Este 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 requiera 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 conteos 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 sangrar particularmente: gastrointestinales e intracraurales. Raramente se ha reportado purpura trombocitopénica trombocítica (PTT) con el uso de clopidogrel (algunos casos después de una corta exposición), caracterizada por: trombocitopenia, anemia, hemorragia microangiopática y puede estar asociado 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, dichos estudios 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 utilizará 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 el niño. **Uso pediátrico:** La seguridad y efectividad de su empleo en menores de 18 años no se ha establecido. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Los eventos adversos con clopidogrel en general son leves y transitorios y son similares 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 (ASA) 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%, ASA 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, dispepsia, gastritis y constipación. La incidencia de úlceras gástricas y duodenales es menor 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 entematoso, 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 hepática. Los trastornos hematológicos se han presentado muy raramente, así como también se han reportado casos serios de hemorragia en piel, mucosales, digestivos, conjuntivos, retinal, ocular, sangrado del tracto respiratorio, eczemas, hematuria y de heridas quirúrgicas. Los casos de sangrado con deslucida fatal (hemorragia intracranial, gastrointestinal o retroperitoneal) 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 y clopidogrel 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. Antirritméticos no esteroides (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 fenofibrato, cimetidina o estrógenos. Información proveniente de estudios realizados en voluntarios humanos indican que clopidogrel podría inhibir la actividad de uno de los enzimas (CYP 2C9) del citocromo P-450. Esto podría llevar a niveles plasmáticos elevados de fármacos como fenofibrato y tolbutamida, fluvastatina o AINES que son metabolizados por CYP2C9. 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. Alternativamente puede ser una alternativa PPI para su consideración. Se trata de un inhibidor débil de la CYP2C19 y tiene menos 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, antiolesterolémicos, vasodilatadores coronarios, hipoglucemiantes orales y Anticoagulantes, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENÉISIS 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: Pruebas 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 linfocitos humanos y en una prueba in vivo. Prueba 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. **DOSIS 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 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 específica alguna y la paciente se recuperó sin secuelas. En voluntarios sanos se han administrado hasta 300 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 al 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, consérvase dentro del envase. Este producto contiene Azú No. 1 que puede producir reacciones alérgicas. Hecho en México por: ULTRA LABORATORIOS, S.A. DE C.V. Dr. Roberto Michel No. 2200, Cal. Alamo Industrial, C.P. 44489, Guadalupe, Jalisco, México. Venta: Marca Comercial: "AGRELESS". DISTRIBUIDOR POR: SIEGFRIED RHEIN, S.A. DE C.V. Calle 2 No. 30, Fracc. Ind. Benito Juárez, C.P. 76120, Querétaro, Querétaro, México. REGISTRO No.: 303M2011 SSA IV. Autorización No. Inf. para Prescribir realizada de acuerdo a lo estipulado 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 CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENÉISIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Ninguna. **DOSIS 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 ó 50g. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Este producto no es para uso oftálmico. **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



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



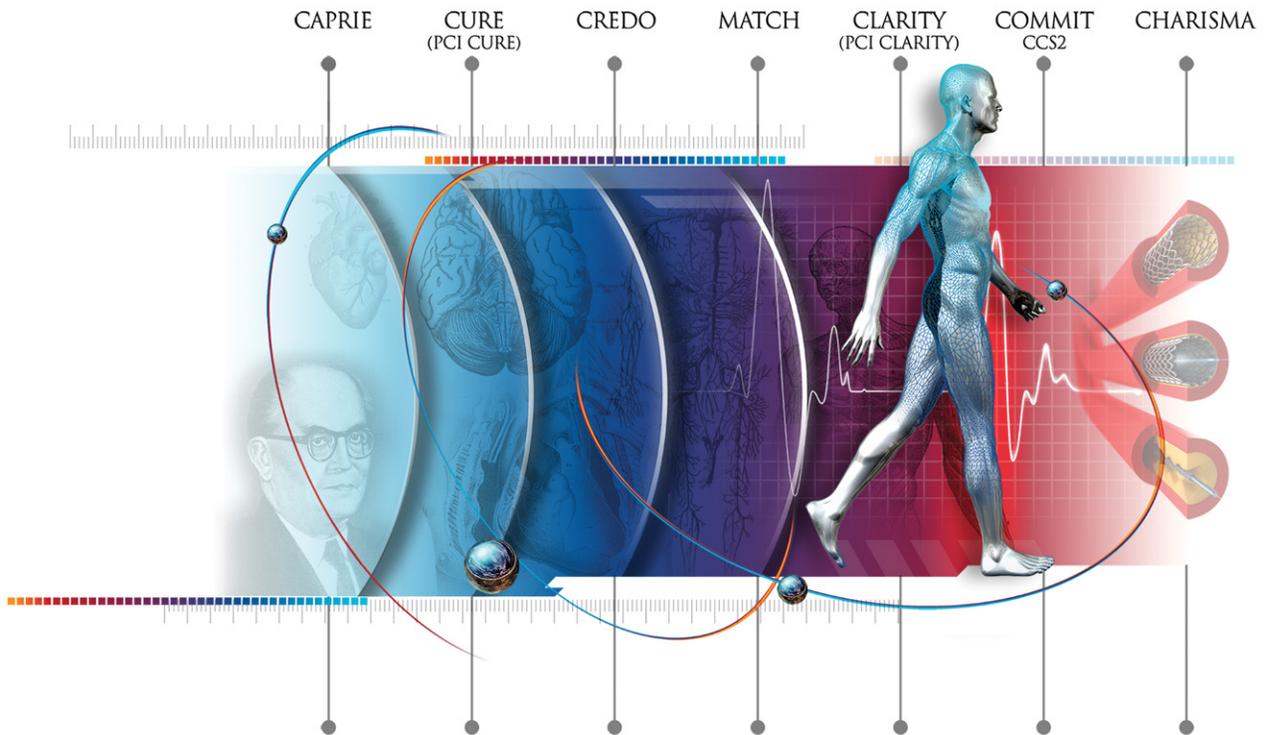
Con Gentamicina al 0.1%
Aplicar 2 veces al día

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

