

**EDITORIAL**

- 505 **El médico ante la muerte**
Manuel Ramiro H.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 507 **Asociación entre el índice triglicéridos/colesterol-HDL y la glucosa alterada en ayuno en pacientes con obesidad y sobrepeso, normotensos**
Yaneth Hernández-Vite, César Iván Elizalde-Barrera, María Guadalupe Flores-Alcántar, Germán Vargas-Ayala, Mariela Lizeth Loreto-Bernal
- 516 **Terapia transfusional y sus efectos en el calcio sérico en hepatópatas**
Evangalina Muñoz-Hernández, Fidel Cerda-Téllez, Dalila Huerta-Vargas, Azucena Ramírez-Palma, Juan Antonio Suárez-Cuenca
- 523 **Validación de pruebas alternas en el diagnóstico de influenza**
Martha Elena Rodea-Rubio, Elizabeth Mendoza-Portillo, Patricia Ruiz-González, José Juan Lozano-Nuevo, Juan Antonio Suárez-Cuenca, María Guadalupe Flores-Alcántar
- 528 **Asociación entre colapso del cuidador y pronóstico de pacientes geriátricos hospitalizados en el servicio de Medicina Interna**
Nadia Monserrat-Muñoz Campos, José Juan Lozano-Nuevo, Saúl Huerta-Ramírez, Roberto Carlos Escobedo-de la Cruz, Pablo Torres-Reyes, Javier Loaliza-Félix
- 536 **Índice tobillo-brazo en la identificación de aterogénesis subclínica en pacientes con insuficiencia hepática crónica**
Roberto Carlos Escobedo-de la Cruz, Juan Antonio Suárez-Cuenca, Saúl Huerta-Ramírez, Leticia Rodríguez-López, Nadia Monserrat Muñoz-Campos, Oscar Gallegos-Hernández
- 542 **Relación entre hemoglobina glucosilada y concentraciones séricas de vitamina D**
Óscar Gallegos-Hernández, Roberto Carlos Escobedo-de la Cruz, David Dávila-Sosa, Alberto Rubio-Guerra, Germán Vargas-Ayala, Saúl Huerta-Ramírez
- 551 **Nuevas pruebas diagnósticas para la determinación de troponina I en pacientes con cardiopatía isquémica**
Juan Carlos Corona-de los Santos, Débora Adalid-Arellano, Laura López-Pelcastre, Martín Domínguez-Hernández

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 559 **Infecciones tempranas postrasplante renal**
Luis F Cortazar-Benítez, María Alejandra González-Patiño, Adriana Barbosa-Zamora, María José Pardinás-Llargo, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber, Enrique J Díaz-Greene
- 567 **Cardiotoxicidad por antracíclicos**
Berenice Vicente-Hernández, Diego Sarre-Álvarez, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber, Enrique Juan Díaz-Greene
- 578 **Actualidades en la definición, fisiopatología y tratamiento de la lesión pulmonar aguda**
Raúl Carrillo-Esper, Teresa de la Torre-León, Carlos Alberto Carrillo-Córdova, Dulce María Carrillo-Córdova
- 590 **Anticonceptivos hormonales y alteración de las pruebas de función tiroidea**
Denise N Benardete-Harari, Chistian Navarro-Gerard, Diego Meraz-Ávila, Tamar Alkon-Meadows, Haiko Nellen-Hummel, José Halabe-Cherem
- 596 **Consenso de diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en la mujer posmenopáusica mexicanas**
Daniel Hugo Peña-Ríos, Federico Alfredo Cisneros-Dreinhofer, María del Pilar-de la Peña Rodríguez, Pedro Alberto García-Hernández, José Alberto Hernández-Bueno, Salomón Jasqui-Romano, Víctor Manuel Mercado-Cárdenas, Manuel Mirassou-Ortega, Jorge Morales-Torres, Javier Vallejo-Almada, Alejandro Vázquez-Alanis

ARTÍCULO DE OPINIÓN

- 611 **La convivencia generacional en el trabajo médico**
Tom Ubbelohde-Henningsen

CASOS CLÍNICOS

- 616 **Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda secundario a coccidioidomicosis**
Héctor Romeo Vásquez-Revilla, Clemente Alejandro Raymundo-Aguilar, Eduardo Revilla-Rodríguez
- 622 **Ictiosis secundaria a hipotiroidismo. Presentación de un caso**
Juan Manuel Cortés-Ramírez, Juan Manuel de Jesús Cortés-de la Torre, Raúl Arturo Cortés-de la Torre, Alfredo Salazar-de Santiago, Laura Otilia Salazar-Fernández, Marcela Ramírez-Rodríguez, Raquel de la Torre-Murillo, María José Carlos-de la Torre, Oscar Octavio Castelo-Ramos
- 626 **Rabdomiólisis provocada por fenoverina: presentación de un caso y revisión de la literatura**
Mónica Arévalo-López, América G Urbina-Vázquez, Jordana Lemus-Sandoval, Guillermo Cárdenas-Membrila
- 633 **Sepsis grave secundaria a bacteriemia por *Chryseobacterium indologenes*. Primer caso reportado en México**
Raúl Carrillo-Esper, Carlos Alberto Peña-Pérez, Rosalinda Neri-Maldonado, Oscar Iván Flores-Rivera, Teresa de la Torre-León, Augusto Pérez-Calatayud, José Martín Meza-Márquez, Daniel Alonso-Martínez

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 637 **El Médico y las artes en especial el arte de la literatura**
Juan Francisco Javier Rivera-Ramos

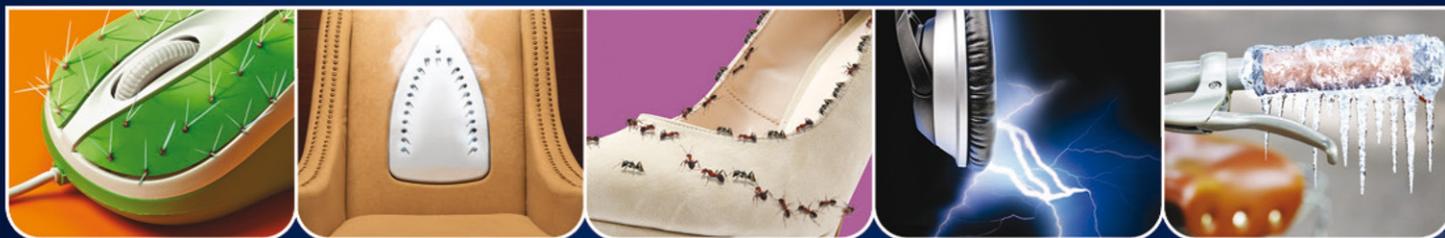
CARTA AL EDITOR

- 639 **Selección de pacientes para la prueba de ventilación espontánea**
Thierry Hernández-Gilsoul, Luis Fernando Campos-Calderón

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 cbp 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 mas 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

Binotal®

Ampicilina

Experiencia
y calidad

La ampicilina
de su preferencia
ahora en
Lakeside®

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

Presentaciones:

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



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

Lakeside®

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

Medicina Interna

de México



COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo
2015-2016

Presidente

Rodolfo Cano Jiménez

Vicepresidente

Jorge A Aldrete Velasco

Primer Secretario

Dr. José Juan Lozano Nuevo

Primer Secretario Suplente

Alfredo A Cabrera Rayo

Secretario de Actividades Científicas

María del P Cruz Domínguez

Segundo Secretario Suplente

Jorge O García Méndez

Tesorera

Edith Flores Hernández

Subtesorera

Laura Castro Castrezana

Secretario de Admisión y Filiales

Faustino Morales Gómez

Primer Vocal Suplente

Rubén A Gómez Mendoza

Secretario de Comunicación Social

Carlos Lijszain Sklar

Segundo Vocal Suplente

Jesús Alcantar Ramírez

Editor

Manuel Ramiro H.

Coeditor

Asisclo de Jesús Villagómez

Consejo Editorial

David Kersenobich

Alberto Liřshitz G.

Adolfo Martínez-Palomo

Guillermo J. Ruiz-Argüelles

José Sifuentes Osornio

Roberto Tapia Conyer

Olga Lidia Vera Lastra

Niels Wachter R.

Comité Editorial Internacional

Jaime Merino (España)

Daniel Sereni (Francia)

Alberto Malliani (Italia)

Cristopher Davidson (Inglaterra)

Enrique Caballero (Estados Unidos)

Estefan Lindgren (Suecia)

Jan Willem Felte (Países Bajos)

COMISIONES ESPECIALES

Comisión de Educación Médica

César Alejandro Arce Salinas

Francisco Rafael Anaya Gómez

Comisión de Ética Médica y Bioética

María del Carmen Cedillo Pérez

María Antonieta Calderón Márquez

Comisión de Peritos y Servicio Social Profesional

Joaquín Zúñiga Madrazo

Eduardo Meneses Sierra

Comisión Editorial

Alberto Liřshitz

José Halabe Ch.

Ricardo Juárez Ocaña

Comisión de Honor y Justicia

Manuel Ramiro Hernández

Comisión de Relaciones Internacionales

Víctor Hugco Córdova Pluma

Haiko Nellen Hummel

Comisión de Investigación

Guadalupe Castro Martínez

Alberto F Rubio Guerra

Comisión de Difusión de la Medicina Interna

Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra

5

Volumen 31
septiembre-octubre, 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.

Kastandi®

Duloxetina



ANTIDEPRESIVO

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada TABLETA

de liberación retardada contiene:

Duloxetina clorhidrato equivalente a

de Duloxetina

Excipiente, cbp

60 mg

30 mg

1 tableta

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Duloxetina está indicada 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 un 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 monoaminoxidasa ni dentro de los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa. Se deberá esperar cuando menos 5 días después de suspender la Duloxetina para poder iniciar tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa. **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 clinicamente 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 idea suicida 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 antidepressivos 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 utilizada 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: Dolor de secreción inapropiada de hormona antidiurética, artritis suprarrenal, glaucoma, hepatitis, ictericia, reacción anafiláctica, hipersensibilidad, hipotermia, hiperleucemia (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, carfeno, parestias, vómito, irritabilidad, pesadillas, insomnio, diarrea, ansiedad, hiperhidrosis y vértigo. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** El uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6, 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 (10 mg) se observó un aumento del AUC en 3 veces. La coadministración de Duloxetina (40 mg dos veces al día) incrementó el AUC en estado estable de tolterodina (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, ISRSs, IRSNs, triptanos o tramadol) puede ocasionar síndrome serotoninérgico. La administración de Duloxetina a pacientes que está tomando otro medicamento que también sea una forma farmacéutica de duloxetina puede ocasionar un aumento de 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 ratas hembras 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 vacuolización. 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, interrupción del ciclo estral, depresión en los índices de nacidos vivos y en la supervivencia de la progenie, y retardo en el crecimiento de la progenie. 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 ser de menor o menor 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 antidoto 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

Viravir®



FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada cápsula contiene:

Pregabalin

Excipiente cbp

75 mg

1 cápsula

150 mg

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 ganaron 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, < 1/1000) o poco común (> 1/1000, < 1/10000) y raro (< 1/10000). Las siguientes reacciones adversas pudieron asociarse con enfermedades subyacentes y medicamentos concomitantes. **Muy común:** mareo, somnolencia, visión borrosa y diplopía. **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, parestias, sedación, letargo, vértigo, vómito, distensión abdominal, constipación, xerostomía, flatulencia, disfunción eréctil, edema periférico, edema, caminar anormal, sensación de embriaguez, sentirse anormal y fatiga. **Poco común:** nasofaringitis, anorexia, despersonalización, angosmia, nevrosismo, depresión, agitación, cambios en el estado de ánimo, dificultad para encontrar las palabras, allocinosis, sueños anormales, aumento de la libido, ataque de pánico, apatía, trastorno cognitivo, hipoestesias, nistagmo, defecto del campo visual, alteraciones del lenguaje, mioclonía, hiposreflexia, disquinesia, hiperactividad psicomotor, mareo postural, hiperestesias, aguefia, 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 atriocuticular de primer grado, taquicardia, hipotensión, hipertensión, enrojecimiento, bostornos, frío periférico, disnea, tos sequedad nasal, hipersecreción salival, reflujo gastroesofágico, hipostesia oral, sudoración, exantema papular, espasmo muscular, inflamación articular, calambres musculares, migraña, 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, hipopnea, parosmia, disartria, fotopsia, irritación de ojos, midriasis, oscilación, 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, disfagia, pancreatitis, sudor frío, urticaria, espasmo cervical, dolor en columna cervical, rabdomiolisis, amnesia, mastalgia, supuración mamaria, dismenorrea, hipertrofia mamaria y pirocya. **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 es administrada en pacientes que toman pregabalin junto con otros medicamentos depresivos del CNS. Pregabalin parece tener un efecto activo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxicoxona. 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 potencial de producir constipación como los analgésicos opiáceos. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN 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:**

PADECIEMIENTO	DOSES INICIAL	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 períodos de 1 semana
Trastorno de ansiedad generalizada (TAG)	150 mg al día, dividiendo c/12	150 mg durante la 1er 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 dividida 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 h	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, cefaleas 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 Senosian 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: 153300202C262

VIRA-401-15

ALTIA®

Conograd®



Conograd®. Orlistat. Forma farmacéutica y formulación.

Cada cápsula contiene:

Orlistat

Excipiente cbp

120 mg

1 cápsula

60 mg

1 cápsula

Indicaciones terapéuticas: Conograd 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 benéfico 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 hiperxaluria 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 puede 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 período 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 reportados 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 monitorizados. 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 antiidiabéticos (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 almuerzos 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:** Conserve en un 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

EXEA®

Senosian®

ALTIA®

Senosian®

Cetus®



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 (CAPRIV). BMC Pulm Med. 2014; 30: 1-14. 3. Up to Date: Moxifloxacin 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.



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA INHIBITRON TWIT® Omeprazol / Bicarbonato de Sodio. Cápsulas. **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN** Cada Cápsula contiene: Omeprazol 20 mg. Bicarbonato de sodio 1100 mg. Excipientes, c.b.p 1 cápsula. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Indicado en pacientes mayores de 18 años para el tratamiento de: Gastritis, reflujo, acidez estomacal, agruras, sensación de vacío provocados por la producción excesiva de ácido. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida a omeprazol o bicarbonato de sodio o a cualquiera de los excipientes del producto. Cuando se sospeche úlcera gástrica, se debe excluir la posibilidad de malignidad antes de instituir el tratamiento con omeprazol/bicarbonato de sodio, ya que podría aliviar síntomas y retrasar el diagnóstico. No debe administrarse en conjunto con atazanavir. No debe administrarse con claritromicina en caso de insuficiencia hepática (véase Interacciones medicamentosas y de otro género). El bicarbonato de sodio está contraindicado en pacientes con alcalosis metabólica e hipocalcemia. **PRECAUCIONES GENERALES:** La respuesta sintomática al tratamiento con omeprazol/bicarbonato de sodio no excluye la presencia de malignidad gástrica. La acidez gástrica disminuida aumenta las cuentes de bacterias gástricas normalmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con productos medicinales que disminuyen la acidez conlleva un riesgo ligeramente elevado de infecciones gastrointestinales por *Salmonella* y *Campylobacter*. Cada cápsula de omeprazol/bicarbonato de sodio 20 mg contiene 1.100 mg (13 mEq) de bicarbonato de sodio. El contenido total de sodio en cada cápsula es 304 mg. El contenido de sodio del producto debe tomarse en consideración cuando se administre a pacientes con una dieta restringida en sodio. El bicarbonato de sodio está contraindicado en pacientes con alcalosis metabólica e hipocalcemia. El bicarbonato debe usarse con precaución en los pacientes con síndrome de Barter, hipocalcemia, alcalosis respiratoria y problemas del equilibrio ácido base. La administración a largo plazo de bicarbonato con calcio o leche puede ocasionar un síndrome leche y alcalosis. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Embarazo: Únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto este producto puede administrarse durante el embarazo. Lactancia: Omeprazol se excreta en la leche materna, pero es improbable que afecte al niño cuando se utilizan dosis terapéuticas. Bicarbonato de sodio su uso crónico puede llevar a alcalosis sistémica y el incremento en la ingesta de sodio puede producir edema y aumento de peso. El bicarbonato debe de ser utilizado con precaución en las madres que lactan. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Los efectos no deseados se describen en función de la experiencia posterior a la comercialización. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: Muy frecuente ($\geq 1/10$); Comunes ($= 1/100$ a $< 1/10$); Poco comunes ($= 1/1,000$ a $< 1/100$); Raras ($= 1/10,000$ a $< 1/1,000$); Muy raras ($< 1/10,000$); Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Omeprazol: Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Raro: leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis y pancytopenia; Trastornos del sistema inmune: Raro: reacciones de hipersensibilidad como urticaria, angioedema, fiebre, espasmo bronquial, nefritis intersticial y choque anafiláctico; Trastornos endocrinos: Raro: ginecomastia; Trastornos del metabolismo y la nutrición: Raro: hiponatremia; Trastornos del sistema nervioso: Comunes: cefalea; Poco comunes: obnubilación, parestesia, insomnio y vértigo, mareo, sensación de flotar, sensación de desmayo, somnolencia. Raros: confusión mental reversible, agitación, agresión, depresión y alucinaciones, predominantemente en pacientes gravemente enfermos; Trastornos oculares: Raros: trastornos visuales (p. ej. visión borrosa); Trastornos del oído y el laberinto: Raros: tinnitus (trastornos de la audición); Trastornos gastrointestinales: Comunes: diarrea, constipación, dolor abdominal, náusea/vómito y flatulencia; Raros: sequedad de la mucosa oral, estomatitis y candidiasis gastrointestinal; Trastornos hepatobiliares: Poco comunes: niveles elevados de enzimas hepáticas. Raros: encefalopatía en pacientes con enfermedad hepática grave preexistente; hepatitis con o sin ictericia, insuficiencia hepática; Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Poco comunes: rash, dermatitis y/o prurito, urticaria. Raros: fotosensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, erupción bullosa, eritema multiforme, alopecia areata, eritema polimorfo; Trastornos musculoesqueléticos, de tejido conjuntivo y óseo: Raros: artralgia, mialgia, debilidad muscular; Trastornos renales y urinarios: Raros: nefritis intersticial; Trastornos del sistema reproductivo y mama: Raros: impotencia; Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Poco comunes: molestias, malestar. Raros: incremento en la sudoración, edema periférico, trastornos del gusto. Bicarbonato de sodio: Desconocida: alcalosis metabólica, convulsiones y tetania. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Ketoconazol e itraconazol: Debido a la acidez intragástrica disminuida, la absorción de ketoconazol o itraconazol puede decrecer durante el tratamiento con omeprazol; Ciclosporina: El omeprazol incrementa las concentraciones sanguíneas de ciclosporina; Diazepam, fenitoína, warfarina y otros antagonistas de la vitamina K: Dado que el omeprazol se metaboliza en el hígado mediante el citocromo P450 puede prolongar la eliminación de diazepam, fenitoína, warfarina y otros antagonistas de la vitamina K que en parte son sustratos para esta enzima; Se recomienda el monitoreo de pacientes que reciben fenitoína y una disminución de la dosis de este medicamento podría ser necesaria; En pacientes que reciben warfarina u otros antagonistas de la vitamina K, se recomienda el monitoreo del INR, podría ser necesaria una disminución de la dosis de warfarina (u otro antagonista de la vitamina K); Claritromicina: Las concentraciones plasmáticas de omeprazol y claritromicina aumentan durante la administración concomitante. Digoxina: El tratamiento simultáneo con omeprazol y digoxina en sujetos sanos llevó a un incremento en la biodisponibilidad de la digoxina; Atazanavir: Se ha reportado que la administración concomitante de omeprazol y atazanavir disminuye los niveles plasmáticos de atazanavir (véase Contraindicaciones); Tacrolimus: La administración concomitante de omeprazol y tacrolimus puede elevar los niveles séricos de tacrolimus; Voriconazol: La administración concomitante de omeprazol y un inhibidor de CYP2C19 y CYP3A4, como lo es voriconazol, resultó en más que una duplicación de la exposición a omeprazol. Se debe considerar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática severa y cuando se indique tratamiento a largo plazo; Furazolidona: El omeprazol disminuye la disponibilidad sistémica de furazolidona. **ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:** Hasta el momento no se han reportado durante la administración de omeprazol. En caso de presentarse una reacción adversa a nivel hepático podrían presentar elevaciones de ASAT, ALAT y fosfatasa alcalina. **PRECAUCIÓN EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Se ha observado hiperplasia de células gástricas enterocromafines (ECL) y carcinoides en estudios que duran toda la vida de las ratas tratadas con omeprazol o sometidas a fundectomía parcial. Estos cambios son el resultado de una hipergastrinemia secundaria a la inhibición del ácido y no de un efecto directo de algún medicamento individual. En relación con la fertilidad no hay datos relevantes disponibles. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral Para administración en adultos de 18 años de edad y mayores El producto debe tomarse con el estómago vacío, por lo menos 1 hora antes de los alimentos; Las cápsulas deben ingerirse intactas con agua. No utilice otros líquidos. No abra la cápsula ni disperse su contenido en los alimentos. Tratamiento a corto plazo de úlcera duodenal activa: 20 mg una vez al día durante 4 semanas* Úlcera gástrica benigna: 40 mg Una vez al día durante 4-8 semanas. Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y/o ERGE sintomática (sin erosiones esofágicas): 20 mg una vez al día hasta por 4 semanas. Esofagitis erosiva: 20 mg una vez al día durante 4-8 semanas. Mantenimiento de la cicatrización de esofagitis erosiva: 20 mg una vez al día. *La mayoría de los pacientes se curan a las 4 semanas. Algunos pacientes pueden requerir 4 semanas adicionales de tratamiento. Pacientes adultos mayores: No se requiere ajuste de dosis en adultos mayores. Pacientes con insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Pacientes con insuficiencia hepática: Debido a que la biodisponibilidad y vida media pueden aumentar en pacientes con insuficiencia hepática, la dosis deberá ajustarse a administrar diariamente como máximo 20 mg. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** Omeprazol: Se han descrito dosis de hasta 560 mg y se han recibido reportes ocasionales cuando dosis orales únicas han alcanzado hasta 2.400 mg de omeprazol (120 veces la dosis clínica usual recomendada). Los síntomas descritos relacionados con sobredosis de omeprazol han sido transitorios y no se han reportado desenlaces serios debidos al omeprazol. La velocidad de eliminación permaneció inalterada (cinética de primer orden) con dosis elevadas y no se ha requerido un tratamiento específico. Síntomas y signos: Náusea, vómito, mareo, dolor abdominal, diarrea, cefalea, apatía, depresión, confusión. Adicionalmente, una sobredosis de bicarbonato de sodio puede ocasionar hipocalcemia, hipocalcemia, hipernatremia, y convulsiones. Tratamiento: El tratamiento debe ser sintomático y de soporte. El omeprazol se fija extensamente a proteínas y, por lo tanto, no se dializa fácilmente. No existe un antídoto específico. **PRESENTACIONES:** Caja con 5, 15 y 30 cápsulas. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños. No se use en niños menores de 18 años. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gub.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. 144M2015 SSA VI Aviso SSA 153300202C5074



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA IPP-R. STADIUM® Dextetoprofeno. Tabletas. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada tableta contiene: Dextetoprofeno trometamol equivalente a 12.5 mg de dextetoprofeno. Excipiente cbp 1 tableta. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Analgésico no narcótico. STADIUM® está indicado en el tratamiento sintomático del dolor agudo de diversa etiología. **CONTRAINDICACIONES:** STADIUM® no debe administrarse en casos de: hipersensibilidad a dextetoprofeno y a cualquier otro AINE, pacientes con úlcera gastrointestinal, enfermedad de Crohn, trastornos hemorrágicos y de la coagulación o si están tomando anticoagulantes; asma, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal moderada a severa, insuficiencia hepática grave, embarazo y lactancia, menores de 18 años. **PRECAUCIONES GENERALES:** La seguridad en niños no ha sido establecida. STADIUM® puede producir lesiones en la mucosa gastrointestinal y dar lugar a 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 reciban diuréticos, o con predisposición a la hipovolemia. Otras alteraciones: Se han reportado casos aislados de anafilaxia y edema facial. Al igual que con otros AINES podría presentarse meningitis aseptica, 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 raremente agranulocitosis e hipoplasia medular. Puede producir efectos débiles a moderados sobre la capacidad de conducción de vehículos o de utilizar maquinaria, debido a la posibilidad de aparición de vértigo o somnolencia. Advertencias: STADIUM® no debe utilizarse en combinación con otros AINES. Pacientes ancianos, mayores de 65 años. Como sucede con todos los AINES el riesgo de efectos secundarios en pacientes ancianos es mayor. Se recomienda utilizar la dosis de 50 mg/día, dado que la vida media en plasma es más prolongada y la depuración plasmática menor. El uso concomitante con heparina de bajo peso molecular no mostró efectos en la coagulación; sin embargo, los pacientes que reciban adicionalmente otra terapia que interfiera con la hemostasia deberán ser vigilados. **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO, DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** STADIUM® no debe administrarse durante el embarazo y la lactancia. Los AINES pueden bloquear las contracciones uterinas y retardar el parto. Pueden inducir constricción intrauterina o cierre del conducto arterioso conduciendo a la hipertensión pulmonar neonatal y a la insuficiencia respiratoria. Los AINES pueden deprimir la función plaquetaria fetal e inhibir la función renal del feto, resultando en una oligohidramnios y anuria neonatal. Se desconoce si el dextetoprofeno es excretado en la leche materna. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Los eventos reportados se clasifican de acuerdo a su frecuencia. Frecuentes (1 a 10%): náusea, vómito, dolor abdominal, y diarrea. Poco frecuentes (0.1 a 1%): cefalea, mareo, trastornos del sueño, ansiedad, vértigo, tinnitus, estreñimiento, sequedad de boca, erupción cutánea, prurito, hipotensión, visión borrosa, fatiga, palpitaciones, flatulencia y gastritis. Raras (0.01 a 0.1%): parestesias, edema periférico, úlcera péptica, melena, anorexia, urticaria, trastornos menstruales y prostáticos. Reportes aislados (<0.01%): neutropenia, trombocitopenia, taquicardia, broncoespasmo y reacciones de fotosensibilidad. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** 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 IECA y diuréticos, se asocia a riesgo de insuficiencia renal y pueden disminuir su acción antihipertensiva. Con pentoxifilina y zidovudina aumenta el riesgo de sangrado. Con sulfonilureas puede aumentar el efecto hipoglucemiante. Asociaciones que deben tomarse en cuenta: β -bloqueadores asociados con AINES pueden disminuir su acción antihipertensiva; Probenecid puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dextetoprofeno; con ciclosporina puede presentarse nefrotoxicidad; con trombolíticos se incrementa el riesgo de sangrado; con glucósidos cardíacos puede incrementar las concentraciones de glucósidos en plasma. En animales, el uso de dosis altas de quinolonas con AINES puede incrementar el riesgo de desarrollar convulsiones. **PRECAUCIONES Y RELACIÓN 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 VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Stadium® Tabletas. Dosis: 1 tableta de 25 mg cada 6-8 horas sin exceder la dosis diaria de 75 mg. Si es necesario se puede administrar una segunda tableta 1 hora después de la primera toma. En ancianos (>65 años) se recomienda 1/2 tableta (12.5 mg) cada 6 horas, es decir 50 mg como dosis total diaria. No debe administrarse a niños menores de 18 años. **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTÍDOTO):** En caso de ingestión accidental o excesiva, debe instituirse de inmediato el tratamiento sintomático y el lavado gástrico, si éste es requerido. El dextetoprofeno es dializable. **PRESENTACIONES:** Caja con 20 tabletas de 12.5 mg. Caja con 10 ó 20 tabletas de 25 mg. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** 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:** Grimm, 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.- Pinteiro M, Puigventos F. Dextetoprofeno trometamol en dolor de moderado a intenso. Modelo de informe de evaluación, programa madre. Versión No. 3.0, Sept. 2005. 2.- Porta Sánchez A, Rabuñal Álvarez M. Dextetoprofeno Trometamol. Madrid: CHU. Juan Canalejo; 2007. 3.- Sánchez-Carpena J, Domínguez-Hervella F, García I, et al. Dextetoprofeno intravenoso frente a metazolol seguidos de tratamiento oral en cólico renal agudo. Annual Scientific Meeting. Glasgow: The Pain Society; 2003:26-29. 4.- Durán E, Benito C. Dextetoprofeno III/IV. Madrid: Hospital G.U. Gregorio Marañón; 2004.

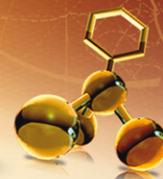
sanfer®



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 cérico-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}**



Información para Prescribir Reducida. Neuroflax® Cobamamida/Ticolchicósido. Solución. **Forma farmacéutica y formulación:** Solución. El frasco ampolla con liofilizado contiene: Cobamamida 20 mg. Excipiente c.b.p. La ampolleta con diluyente contiene: Ticolchicósido 4 mg. Vehículo c.b.p. 4 ml. **Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de algias y contracturas de origen reumático, traumático y neurológico: neuralgias, lumbalgias, dorsalgias, lumbociática, lumbotrois, algias cervicales y cervicobraquiales, síndromes radiculares, curalgias, migrañas, algias posttraumáticas, traumatismos diversos y contracturas musculares. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida al ticolchicósido o a cualquiera de los componentes de la fórmula. • Embarazo y lactancia. • Sujetos con antecedentes alérgicos (asma, eczema). • Reacciones vasovasgales previas, debidas a la administración de ticolchicósido. • Hipersensibilidad conocida a la colchicina, o a sus derivados. **Precauciones generales:** El ticolchicósido 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 vasovasgales (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 conduyeron que el ticolchicósido 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 ticolchicósido 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 ticolchicósido pasa a la leche materna, Neuroflax® está contraindicado en el periodo de lactancia.

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 ticolchicósido. • 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 aneugénico, se ha encontrado que el ticolchicósido está libre de potencial mutagénico cuando se usa a las dosis terapéuticas. Se encontró un efecto teratogénico y toxicidad perinatal del ticolchicósido a dosis altas. No existe evidencia de efectos teratogénicos del ticolchicósido a dosis de hasta 3 mg/kg/día. El ticolchicósido no induce efectos adversos en la fertilidad, a pesar de la actividad aneugénica de su metabolismo. **Dosis y vía de administración:** Instrucciones de aplicación. Con jeringa y aguja esterilizadas, introduzca el contenido de la ampolleta en el frasco ampolla 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 ampolla cada 12 horas, durante 3 días, por vía intramuscular profunda. Tratamiento de sostén: un frasco ampolla cada 24 horas, por vía intramuscular profunda, hasta la desaparición de la sintomatología. En cátticas y alteraciones de los nervios sensitivos periféricos, se suprime el dolor en aproximadamente 48 horas; en algias crónicas con contracturas muy severas se requiere de 10 a 15 días de tratamiento. Una vez resuelto el cuadro agudo, se aconseja un tratamiento de sostén a razón de 2 ml, cada 48 horas, por el tiempo en que persista la sintomatología, hasta por un periodo de 15 días. En cuadros crónicos, la dosis inicial puede reducirse aumentando el intervalo entre inyecciones (hasta 1 a 2 inyecciones por semana o por mes), por varias semanas o meses, según criterio médico. No se recomienda la administración de Neuroflax® en menores de 15 años. **Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental:** No se han reportado síntomas específicos de sobredosificación en pacientes tratados con sobredosificación. En caso de haber sobredosificado, se recomienda supervisión médica y medidas sintomáticas. **Presentaciones:** Caja con 3 frascos ampolla con liofilizado y 1 ampolleta con diluyente. Caja con 3 frascos ampolla 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. Aducatado del Alto Loma No. 2, Zona Industrial Ocoyacoac, C.P. 52740, Ocoyacoac, México. Para: Dinafarma S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 10, Parque Industrial Cerrillo II, C.P. 52000, Lerma, México. Distribuido por: Laboratorios Sanfer S.A. de C.V. Hormona No. 2-A, San Andrés Atoto, C.P. 53500, Naucalpan de Juárez, México. **Número de registro del medicamento ante la secretaria:** Reg. No. 121M79SA IV

Referencias:
1. Umarkar AR, Bavaskar SR, Yewale PN. Ticolchicósido as a muscle relaxant: A review. *Int J Pharm Bio Sci.* 2011;(3):364-371. 2. Tuzun F, Unalan H, Oner N, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ticolchicósido 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 acefenolac + paracetamol + ticolchicósido (acena-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 ticolchicósido and tizanidine in patients with acute low back pain. *Int J Clin Pract.* Jul 2005;59(7):764-770.

Núm. de entrada: 143300202C148



Vontrol®

Clorhidrato de Difenidol

VONTROL® Difenidol Inyectable. INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA **IPP-R FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:** Cada inyectable contiene: Clorhidrato de difenidol, equivalente a...40 mg de difenidol base. Vehículo c.b.p. 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, laberinitis, otitis media, cirugía del oído medio e interno, trauma al aparato vestibular. VONTROL puede ser útil para el control del vértigo central en casos como: insuficiencia de la arteria basilar vertebral, ciertos accidentes cerebro-vasculares y sus secuelas, y trauma que involucre al sistema nervioso central. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al medicamento. La anuria es una contraindicación (ya que aproximadamente el 90% del medicamento se excreta en la orina; cuando disminuye el funcionamiento renal se puede acumular sistémicamente). Embarazo y Glaucoma. **PRECAUCIONES GENERALES:** La acción antiemética de difenidol puede enmascarar los signos de sobredosis de las drogas (por ejemplo, digital) o puede oscurecer el diagnóstico de condiciones tales como la obstrucción intestinal y tumores cerebrales. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Su uso durante el embarazo y la lactancia, debe ser cuidadosamente valorado, sopesando los beneficios potenciales del medicamento contra los posibles riesgos para la madre y el producto. El difenidol no está indicado en náusea y vómito del embarazo ya que no se ha establecido el valor terapéutico y la seguridad en esta indicación. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Se ha informado de alucinaciones auditivas y visuales, desorientación y confusión mental. Aunque raro, puede ocurrir adormecimiento, sobreestimulación, depresión, alteraciones del sueño, boca seca, irritación gastrointestinal (náuseas o indigestión) o visión borrosa. Algunas veces puede ocurrir mareo, rash cutáneo, malestar general y cefalea. Se ha reportado ligera ictericia de relación dudosa al uso de difenidol. En algunos pacientes se ha informado una caída leve, transitoria de la presión sistólica y diastólica hasta de 15-20 mmHg (aún dentro de límites normales) después del empleo parenteral de difenidol. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** El efecto antiemético de VONTROL puede enmascarar signos de sobredosis de medicamentos (por ejemplo digital) o puede oscurecer el diagnóstico de trastornos como obstrucción intestinal o tumor cerebral. VONTROL tiene una acción central débil de agente anticolinérgico semejante a cuando se han usado en el tratamiento, agentes como atropina y escopolamina. Estas reacciones pueden ocurrir dentro de los tres días posteriores al inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente al suspender el medicamento. Por tanto, VONTROL no puede usarse con medicamentos anticolinérgicos, ni en pacientes hipersensibles a estos productos. Se debe suspender el medicamento inmediatamente si tales síntomas ocurren. No debe indicarse la administración intravenosa a personas con antecedentes de taquicardia sinusal porque este procedimiento puede precipitar un ataque en tales pacientes. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios de toxicidad, teratogénesis y de reproducción no han demostrado alteraciones o efectos relacionados con el medicamento. **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** Vía de administración: intravenosa, intramuscular. **Dosis para ADULTOS** en náuseas, vómito y vértigo: Inyección intramuscular. Aplicar 1 a 2 ml (20-40 mg) I.M. profunda. Si los síntomas persisten se puede aplicar otro ml una hora después. Posteriormente, aplicar 1 a 2 ml cada 4 horas si fuera necesario. Inyección intravenosa. (pacientes hospitalizados). Aplicar directamente 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 ampolletas 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 V No. 1308 Zona Industrial Guadalupe, Jal. 44940. Para: Grimm, 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® Difenidol Tabletas. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION: Cada tableta contiene: Clorhidrato de difenidol, equivalente a 25 mg. de difenidol. Excipiente c.b.p. 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, laberinitis, otitis media, cirugía del oído medio e interno, trauma al aparato vestibular. VONTROL puede ser útil para el control del vértigo central en casos como: insuficiencia de la arteria basilar vertebral, ciertos accidentes cerebro-vasculares y sus secuelas, y trauma que involucre al sistema nervioso central. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al medicamento. La anuria es una contraindicación (ya que aproximadamente el 90% del medicamento se excreta en la orina; cuando disminuye el funcionamiento renal se puede acumular sistémicamente). Embarazo y Glaucoma. **PRECAUCIONES GENERALES:** La acción antiemética de difenidol puede enmascarar los signos de sobredosis de las drogas (por ejemplo, digital) o puede oscurecer el diagnóstico de condiciones tales como la obstrucción intestinal y tumores cerebrales. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Su uso durante el embarazo y la lactancia, debe ser cuidadosamente valorado, sopesando los beneficios potenciales del medicamento contra los posibles riesgos para la madre y el producto. El difenidol no está indicado en náusea y vómito del embarazo ya que no se ha establecido el valor terapéutico y la seguridad en esta indicación. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Se ha informado de alucinaciones auditivas y visuales, desorientación y confusión mental. Aunque raro, puede ocurrir adormecimiento, sobreestimulación, depresión, alteraciones del sueño, boca seca, irritación gastrointestinal (náuseas o indigestión) o visión borrosa. Algunas veces puede ocurrir mareo, rash cutáneo, malestar general y cefalea. Se ha reportado ligera ictericia de relación dudosa al uso de difenidol. En algunos pacientes se ha informado una caída leve, transitoria de la presión sistólica y diastólica hasta de 15-20 mmHg (aún dentro de límites normales) después del empleo parenteral de difenidol. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** El efecto antiemético de VONTROL puede enmascarar signos de sobredosis de medicamentos (por ejemplo digital) o puede oscurecer el diagnóstico de trastornos como obstrucción intestinal o tumor cerebral. VONTROL tiene una acción central débil de agente anticolinérgico semejante a cuando se han usado en el tratamiento, agentes como atropina y escopolamina. Estas reacciones pueden ocurrir dentro de los tres días posteriores al inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente al suspender el medicamento. Por tanto, VONTROL no puede usarse con medicamentos anticolinérgicos, ni en pacientes hipersensibles a estos productos. Se debe suspender el medicamento inmediatamente si tales síntomas ocurren. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios de toxicidad, teratogénesis y de reproducción no han demostrado alteraciones o efectos relacionados con el medicamento. **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** 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: Grimm, 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 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 133300202C772

Nuevo



Viravir

Sensación **que alivia**

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



Es seguro, eficaz
y bien tolerado.

Sensación
que alivia

1 DÍA 150 mg/día

3-7 DÍAS 300 mg/día

10-15 DÍAS 600 mg/día

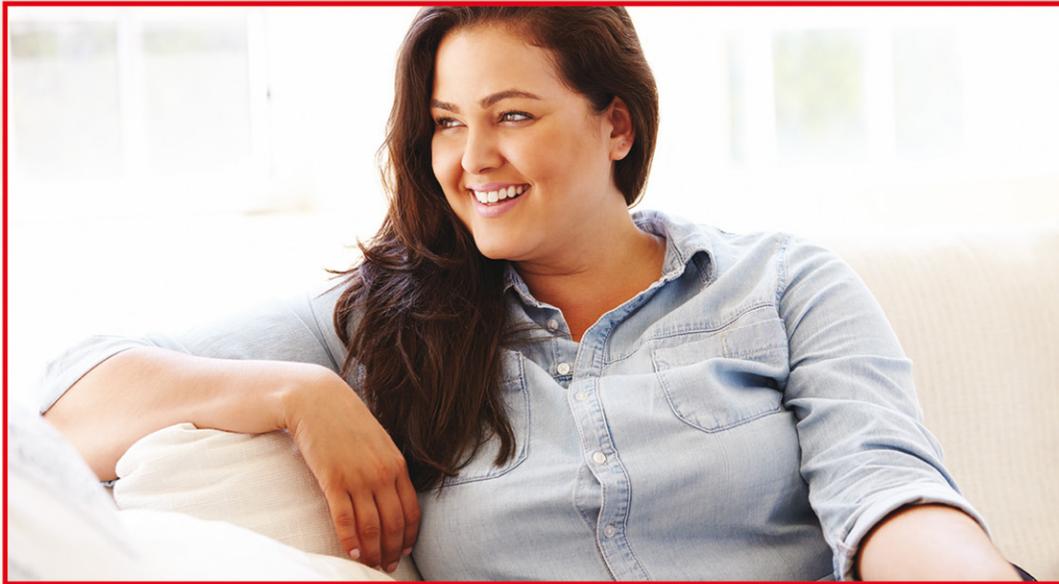
VIRA-A01-15



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

Volumen 31, Núm. 5, septiembre-octubre, 2015



CONTENIDO

CONTENTS

EDITORIAL

- 505 **El médico ante la muerte**
Manuel Ramiro H.

EDITORIAL

- 505 **The doctor at the death**
Manuel Ramiro H.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 507 **Asociación entre el índice triglicéridos/colesterol-HDL y la glucosa alterada en ayuno en pacientes con obesidad y sobrepeso, normotensos**
Yaneth Hernández-Vite, César Iván Elizalde-Barrera, María Guadalupe Flores-Alcántar, Germán Vargas-Ayala, Mariela Lizeth Loreto-Bernal
- 516 **Terapia transfusional y sus efectos en el calcio sérico en hepatópatas**
Evangelina Muñoz-Hernández, Fidel Cerda-Téllez, Dalila Huerta-Vargas, Azucena Ramírez-Palma, Juan Antonio Suárez- Cuenca
- 523 **Validación de pruebas alternas en el diagnóstico de influenza**
Martha Elena Rodea-Rubio, Elizabeth Mendoza-Portillo, Patricia Ruiz-González, José Juan Lozano-Nuevo, Juan Antonio Suárez-Cuenca, María Guadalupe Flores-Alcántar
- 528 **Asociación entre colapso del cuidador y pronóstico de pacientes geriátricos hospitalizados en el servicio de Medicina Interna**
Nadia Monserrat-Muñoz Campos, José Juan Lozano-Nuevo, Saúl Huerta-Ramírez, Roberto Carlos Escobedo-de la Cruz, Pablo Torres-Reyes, Javier Loaiza-Félix
- 536 **Índice tobillo-brazo en la identificación de aterogénesis subclínica en pacientes con insuficiencia hepática crónica**
Roberto Carlos Escobedo-de la Cruz, Juan Antonio Suárez-Cuenca, Saúl Huerta-Ramírez, Leticia Rodríguez-López, Nadia Monserrat Muñoz-Campos, Oscar Gallegos-Hernández
- 542 **Relación entre hemoglobina glucosilada y concentraciones séricas de vitamina D**
Óscar Gallegos-Hernández, Roberto Carlos Escobedo-de la Cruz, David Dávila-Sosa, Alberto Rubio-Guerra, Germán Vargas-Ayala, Saúl Huerta-Ramírez
- 551 **Nuevas pruebas diagnósticas para la determinación de troponina I en pacientes con cardiopatía isquémica**
Juan Carlos Corona-de los Santos, Débora Adalid-Arellano, Laura López-Pelcastre, Martin Domínguez-Hernández

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 559 **Infecciones tempranas postrasplante renal**
Luis F Cortazar-Benítez, María Alejandra González-Patiño, Adriana Barbosa-Zamora, María José Pardini-Llargo, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber, Enrique J Díaz-Greene

ORIGINAL ARTICLES

- 507 **Index association between triglycerides/HDL cholesterol and impaired fasting glucose in patients with obesity and overweight, normotensive**
Yaneth Hernández-Vite, César Iván Elizalde-Barrera, María Guadalupe Flores-Alcántar, Germán Vargas-Ayala, Mariela Lizeth Loreto-Bernal
- 516 **Transfusion therapy and its effects on serum calcium in liver disease**
Evangelina Muñoz-Hernández, Fidel Cerda-Téllez, Dalila Huerta-Vargas, Azucena Ramírez-Palma, Juan Antonio Suárez- Cuenca
- 523 **Validation of alternative tests to diagnose influenza**
Martha Elena Rodea-Rubio, Elizabeth Mendoza-Portillo, Patricia Ruiz-González, José Juan Lozano-Nuevo, Juan Antonio Suárez-Cuenca, María Guadalupe Flores-Alcántar
- 528 **Association between caregiver burden collapse and prognosis of elderly patients hospitalized in the Internal Medicine service**
Nadia Monserrat-Muñoz Campos, José Juan Lozano-Nuevo, Saúl Huerta-Ramírez, Roberto Carlos Escobedo-de la Cruz, Pablo Torres-Reyes, Javier Loaiza-Félix
- 536 **Ankle-arm index to identify subclinical atherogenesis in patients with chronic liver disease**
Roberto Carlos Escobedo-de la Cruz, Juan Antonio Suárez-Cuenca, Saúl Huerta-Ramírez, Leticia Rodríguez-López, Nadia Monserrat Muñoz-Campos, Oscar Gallegos-Hernández
- 542 **Relationship between glycosylated hemoglobin and serum levels of vitamin D**
Óscar Gallegos-Hernández, Roberto Carlos Escobedo-de la Cruz, David Dávila-Sosa, Alberto Rubio-Guerra, Germán Vargas-Ayala, Saúl Huerta-Ramírez
- 551 **New diagnostic tests for troponin I in patients with ischemic heart disease**
Juan Carlos Corona-de los Santos, Débora Adalid-Arellano, Laura López-Pelcastre, Martin Domínguez-Hernández

REVIEW ARTICLES

- 559 **Early infections in renal post-transplantation**
Luis F Cortazar-Benítez, María Alejandra González-Patiño, Adriana Barbosa-Zamora, María José Pardini-Llargo, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber, Enrique J Díaz-Greene



- 567 **Cardiotoxicidad por antracíclicos**
Berenice Vicente-Hernández, Diego Sarre-Álvarez, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber, Enrique Juan Díaz-Greene
- 578 **Actualidades en la definición, fisiopatología y tratamiento de la lesión pulmonar aguda**
Raúl Carrillo-Esper, Teresa de la Torre-León, Carlos Alberto Carrillo-Córdova, Dulce María Carrillo-Córdova
- 590 **Anticonceptivos hormonales y alteración de las pruebas de función tiroidea**
Denise N Benardete-Harari, Chistian Navarro-Gerrard, Diego Meraz-Ávila, Tamar Alkon-Meadows, Haiko Nellen-Hummel, José Halabe-Cherem
- 596 **Consenso de diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en la mujer posmenopáusica mexicanas**
Daniel Hugo Peña-Ríos, Federico Alfredo Cisneros-Dreinhofer, María del Pilar-de la Peña Rodríguez, Pedro Alberto García-Hernández, José Alberto Hernández-Bueno, Salomón Jasqui-Romano, Víctor Manuel Mercado-Cárdenas, Manuel Mirassou-Ortega, Jorge Morales-Torres, Javier Vallejo-Almada, Alejandro Vázquez-Alanis

ARTÍCULO DE OPINIÓN

- 611 **La convivencia generacional en el trabajo médico**
Tom Ubbelohde-Henningsen

CASOS CLÍNICOS

- 616 **Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda secundario a coccidioidomycosis**
Héctor Romeo Vásquez-Revilla, Clemente Alejandro Raymundo-Aguilar, Eduardo Revilla-Rodríguez
- 622 **Ictiosis secundaria a hipotiroidismo. Presentación de un caso**
Juan Manuel Cortés-Ramírez, Juan Manuel de Jesús Cortés-de la Torre, Raúl Arturo Cortés-de la Torre, Alfredo Salazar-de Santiago, Laura Otilia Salazar-Fernández, Marcela Ramírez-Rodríguez, Raquel de la Torre-Murillo, María José Carlos-de la Torre, Oscar Octavio Castelo-Ramos
- 626 **Rabdomiólisis provocada por fenoverina: presentación de un caso y revisión de la literatura**
Mónica Aréballo-López, América G Urbina-Vázquez, Jordana Lemus-Sandoval, Guillermo Cárdenas-Membrila
- 633 **Sepsis grave secundaria a bacteriemia por *Chryseobacterium indologenes*. Primer caso reportado en México**
Raúl Carrillo-Esper, Carlos Alberto Peña-Pérez, Rosalinda Neri-Maldonado, Oscar Iván Flores-Rivera, Teresa de la Torre-León, Augusto Pérez-Calatayud, José Martín Meza-Márquez, Daniel Alonso-Martínez

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 637 **El Médico y las artes en especial el arte de la literatura**
Juan Francisco Javier Rivera-Ramos

CARTA AL EDITOR

- 639 **Selección de pacientes para la prueba de ventilación espontánea**
Thierry Hernández-Gilsoul, Luis Fernando Campos-Calderón

- 567 **Anthracycline cardiotoxicity**
Berenice Vicente-Hernández, Diego Sarre-Álvarez, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber, Enrique Juan Díaz-Greene
- 578 **News in the definition, pathophysiology and management of acute lung injury**
Raúl Carrillo-Esper, Teresa de la Torre-León, Carlos Alberto Carrillo-Córdova, Dulce María Carrillo-Córdova
- 590 **Hormonal contraceptives and alteration of thyroid function tests**
Denise N Benardete-Harari, Chistian Navarro-Gerrard, Diego Meraz-Ávila, Tamar Alkon-Meadows, Haiko Nellen-Hummel, José Halabe-Cherem
- 596 **Consensus for diagnosis and treatment in mexican women with postmenopausal osteoporosis**
Daniel Hugo Peña-Ríos, Federico Alfredo Cisneros-Dreinhofer, María del Pilar-de la Peña Rodríguez, Pedro Alberto García-Hernández, José Alberto Hernández-Bueno, Salomón Jasqui-Romano, Víctor Manuel Mercado-Cárdenas, Manuel Mirassou-Ortega, Jorge Morales-Torres, Javier Vallejo-Almada, Alejandro Vázquez-Alanis

OPINION ARTICLE

- 611 **Generational coexistence in the medical work**
Tom Ubbelohde-Henningsen

CLINICAL CASES

- 616 **Acute respiratory distress syndrome secondary to coccidioidomycosis**
Héctor Romeo Vásquez-Revilla, Clemente Alejandro Raymundo-Aguilar, Eduardo Revilla-Rodríguez
- 622 **Ichthyosis secondary to hypothyroidism. Case report**
Juan Manuel Cortés-Ramírez, Juan Manuel de Jesús Cortés-de la Torre, Raúl Arturo Cortés-de la Torre, Alfredo Salazar-de Santiago, Laura Otilia Salazar-Fernández, Marcela Ramírez-Rodríguez, Raquel de la Torre-Murillo, María José Carlos-de la Torre, Oscar Octavio Castelo-Ramos
- 626 **Rhabdomyolysis secondary fenoverine: a case report and literature review**
Mónica Aréballo-López, América G Urbina-Vázquez, Jordana Lemus-Sandoval, Guillermo Cárdenas-Membrila
- 633 **Severe sepsis secondary to *Chryseobacterium indologenes* bacteremia: the first case reported in Mexico**
Raúl Carrillo-Esper, Carlos Alberto Peña-Pérez, Rosalinda Neri-Maldonado, Oscar Iván Flores-Rivera, Teresa de la Torre-León, Augusto Pérez-Calatayud, José Martín Meza-Márquez, Daniel Alonso-Martínez

THE INTERNIST CORNER

- 637 **El Médico y las artes en especial el arte de la literatura**
Juan Francisco Javier Rivera-Ramos

LETTER TO THE EDITOR

- 639 **Selection of patients for spontaneous breathing test**
Thierry Hernández-Gilsoul, Luis Fernando Campos-Calderón

Nuevo

OMEPRAZOL / BICARBONATO DE SODIO

INHIBITRON[®]



Omeprazol de liberación inmediata

- ✓ Rapidez de acción en el alivio sintomático¹
- ✓ Excelente supresión del pH esofágico¹
- ✓ Control efectivo del pH esofágico y de los síntomas de la ERGE durante la noche¹



- ✓ Agruras
- ✓ Acidez Estomacal
- ✓ Pirosis Nocturna

Tan rápido como un Twit...



Referencia: 1. Gerson et al. Control del pH intraesofágico en pacientes con el tratamiento con omeprazol- bicarbonato de sodio. ALIMENT PHARMACOL THER. Volumen 35. 2012. Páginas 803-809.



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 recomendarán precauciones especiales en pacientes con estenosis aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrofica obstructiva, como ocurre con otros vasodilatadores, con estos patologías; Puede ocurrir hipocalcemia durante tratamientos con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, especialmente en casos de insuficiencia renal y/o cardíaca. Es recomendable el monitoreo de las concentraciones séricas de potasio en los pacientes en riesgo; Como ocurre con otros tratamientos antihipertensivos, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica puede resultar en un infarto del miocardio o en enfermedad cerebral vascular (ECV); A pesar de que Telmisartán es eficaz en la reducción de la presión arterial en pacientes de raza negra (una población de renina baja), generalmente hay una menor respuesta antihipertensiva en comparación con otros grupos étnicos. Una mayor proporción de pacientes de raza negra alcanzarán las metas de presión arterial cuando se combinan antagonistas de la angiotensina II con un diurético; No se han realizado estudios acerca de la habilidad para el manejo de vehículos o maquinaria; sin embargo, se debe tener en cuenta que puede suceder mareo o somnolencia como resultado de una terapia antihipertensiva. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Telmisartán no deberá ser administrado durante el embarazo y la lactancia. Se deberá cambiar a una terapia alternativa adecuada si se planea un embarazo. Durante el embarazo, las sustancias que actúan directamente sobre el sistema de la renina-angiotensina pueden causar daño e incluso la muerte al producto en desarrollo, por lo tanto, el Telmisartán está contraindicado durante el embarazo. Si se determina embarazo durante la medicación con Telmisartán, este último debe ser discontinuado inmediatamente. **EFECTOS SECUNDARIOS Y ADVERSOS:** Las reacciones secundarias del medicamento 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 éstos. Se han reportado elevaciones sucesorias como hallazgos de laboratorio, con una frecuencia semejante o menor a la del placebo. También, han sido reportados, incrementos de creatinina fosfoquinasa en sangre (CPK) de los pacientes tratados con Telmisartán desde su introducción en el mercado. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS O DE OTRO GÉNERO:** Telmisartán puede potenciar los efectos hipotensores de otros medicamentos antihipertensivos. No se han identificado otras interacciones que sean de frecuencia clínica. Se ha observado con la digoxina un aumento de la digoxina en 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 monitoreada 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 hidrocortizolida diariamente, mismos que han sido efectivos y bien tolerados. Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis, incluyendo hemodilísis. 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 sospechas 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



El médico ante la muerte

Manuel Ramiro H

Muy recientemente leí el libro de Atul Gawande: *Ser mortal. La medicina y lo que importa al final*, publicado por Galaxia Gutenberg, en Barcelona, en marzo de 2015. Gawande es un cirujano que estudió el pregrado y el postgrado en Harvard y ejerce la docencia ahí mismo y la Cirugía General en el Brigham and Women's Hospital, en Boston. Escribe este magistral libro desde una perspectiva absolutamente práctica. Lo logra a través del análisis de varios casos clínicos, algunos de ellos en los que ha participado directamente como médico y otros en los que ha sido testigo más o menos cercano; incluso relata el caso de su padre. Consigue alrededor de los casos clínicos tejer con maestría un ensayo muy profundo analizando las acciones de los médicos, los deseos de los pacientes y las capacidades de los sistemas de salud ante el final de la vida. Desde el punto de vista de Gawande, sucede que frecuentemente estos tres puntos de vista no tienen el mismo enfoque y los logros no son los mejores para el paciente, aunque lo puedan parecer desde el punto de vista médico y sanitario. Empieza por tratar los problemas de las residencias geriátricas que están fundamentalmente enfocadas a la seguridad del paciente y a los cuidados de su salud, pero no necesariamente buscan la satisfacción de los ancianos en los últimos momentos de su vida. Trata muchos aspectos, pero algunos extraordinariamente, como ciertos

casos oncológicos en los que en ocasiones los tratamientos quirúrgicos, de quimioterapia y radioterapia no son aplicados satisfaciendo los deseos del paciente, sino basados en la búsqueda de un supuesto mejor resultado sustentado en evidencias científicas pero que pueden no resultar satisfactorios para el enfermo, entendiendo como satisfactorio la tolerancia a los efectos secundarios, las limitaciones físicas que le pueden ocasionar, ante probabilidades de perspectivas de supervivencia cortas o muy cortas. Entre algunas de las numerosas reflexiones que contiene el libro hace notar la poca capacidad que tenemos los médicos para enfrentar la muerte de nuestros pacientes. Comenta el cambio de modelo de un médico paternalista a un médico informador incapaz de escuchar a los pacientes y conocer sus deseos sino conducir a soluciones que técnicamente parecen las mejores.

Es un libro indispensable de leer para los que ejercemos la medicina, se pueden aprender muchas cosas, pero seguramente se puede reflexionar profundamente en cómo enfrentar la muerte de nuestros pacientes y conseguir mayor satisfacción de nuestros enfermos.

Ha escrito otros tres libros muy premiados: *Complicaciones*, *Mejor* y *El efecto Checklist*, hasta ahora muy difíciles de conseguir pero habrá que leerlos.

LORATADINA

Sensibit®

ORODISPERSABLE

Eficaz

Brinda 24 horas de protección en: ^{1,2}

- Rinitis alérgica
- Urticaria
- Dermatitis atópica

Seguro

Sin efecto sedante, probado incluso en pilotos aéreos ³

Rápido
Se disuelve en segundos ⁴

Cómodo
No necesita agua ni masticarse



LIOMONT
ÉTICA FARMACEÚTICA DESDE 1938

www.liomont.com

REFERENCIAS: 1. De Alba L, Elizondo A, Sánchez P. Estudio abierto, comparativo y prospectivo entre la combinación de betametasona 0.25 mg/loratadina 5 mg tabletas y maleato de clorfeniramina 8 mg grageas de liberación prolongada, en pacientes con urticaria aguda moderada a severa. Rev Cent Dermatol Pascua 2000;9(1):43-48 2. Haria M, Fitton A, Peters D. Loratadine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in allergic disorders. Drugs 1994;48(4):617-637 3. Valero A, Bartra J, Mullol J. Tratamiento actualizado de la rinitis alérgica. Nuevos tratamientos antihistamínicos H1. JANO 2006;160(1):51-56 4. Jesmeen T, Uddin R. Orodispersible tablets: a short review. S J Pharm 2011;4(1):96-99

SENSIBIT® (Loratadina) Tabletas, Solución y Jarabe FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada tableta contiene: Loratadina 10 mg Excipiente cbp una tableta Cada ml de solución contiene: Loratadina 1 mg Excipiente cbp 1 ml Cada ml de jarabe contiene: Loratadina 1 mg Vehículo cbp 1 mL INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Antihistamínico. Trastornos del Aparato Respiratorio: en la prevención y tratamiento de los síntomas asociados a la Rinitis Alérgica, tanto estacional como crónica y vasomotora (estornudos, rinorrea y prurito nasal, ocular y faríngeo). Asimismo está indicado en la prevención y tratamiento de la conjuntivitis alérgica secundaria a alérgenos por inhalación o por alimentos. También está indicado en el tratamiento del prurito asociado a piliarias rosácea. Fenómenos de hipersensibilidad: ayuda en el tratamiento del prurito y la urticaria asociada con reacciones alérgicas (sensibilidad a la penicilina, alergias alimentarias, reacción a picaduras de insectos, etc.). CONTRAINDICACIONES: Está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la loratadina o a los componentes de la fórmula. No se usa durante el embarazo y la lactancia. PRECAUCIONES GENERALES No se han establecido aun la seguridad y eficacia de loratadina en niños menores de 1 año; sin embargo, la farmacocinética de loratadina en niños de 1 a 2 años de edad es similar a la de niños mayores y adultos. A los pacientes con insuficiencia hepática avanzada se debe administrar al inicio una dosis menor, debido a que la depuración del fármaco es más lenta; la dosis recomendada es de 5 mg cada 24 horas o 10 mg en días alternos. PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: Su seguridad en el embarazo no ha sido establecida. Por lo tanto, no debe usarse durante el embarazo a menos que los beneficios potenciales para la madre justifiquen el riesgo para el producto. La loratadina se excreta en la leche materna por lo que no se recomienda en la lactancia. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: La incidencia de efectos adversos informados más frecuentemente incluyen: cefalea, fatiga, somnolencia, boca seca, náuseas, gastritis, erupción cutánea. En raras ocasiones se han reportado alopecia, anafilaxia, alteraciones hepáticas. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: Se ha reportado un incremento en las concentraciones plasmáticas de loratadina después de la administración concomitante de ketoconazol, eritromicina o cimetidina en estudios clínicos controlados, pero no se han observado cambios clínicamente significativos (incluyendo electrocardiográficos). Cuando se administra con otros medicamentos que se conoce inhiben el metabolismo hepático, se debe administrar con precaución hasta que se completen los estudios de interacción definitivos. En pruebas de desempeño psicomotor, loratadina no tiene efectos de potenciación cuando se administra con alcohol. PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Estudios en ratones y ratas no han demostrado evidencias de carcinogénesis. El curso de la preñez o de la viabilidad embrionaria y fetal de ratas no fue afectada a dosis hasta de 150 mg/kg/día (30 veces la dosis recomendada en humanos) y en el caso de conejos el comportamiento fue igual para los parámetros evaluados con dosis hasta de 120 mg/kg/día. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral. Dosis: Solución pediátrica: Niños de 1 a 2 años de edad: 2.5 mL una vez al día; niños de 2 a 12 años de edad con peso corporal menor a 30 Kg: 5 mL una vez al día; en niños con peso corporal >30 Kg: 10 mL una vez al día. Tabletas: Niños mayores de 6 años y con peso corporal >30 kg: una tableta de 10 mg cada 24 horas. Adultos y niños mayores de 12 años: una tableta de 10 mg cada 24 horas. Jarabe: Niños de 6 a 12 años de edad: con peso corporal >30 Kg, 10 mg, una vez al día; con peso corporal <30 Kg, 5 mg, una vez al día. Utilizar vaso dosificador graduado a 2.5, 5 y 10 mL. Cada mL de jarabe de SENSIBIT® equivale a 1 mg de loratadina. SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (Antídotos): No hay un antídoto específico, el tratamiento debe ser sintomático y con medidas generales de sostén (inducir el vómito, lavado gástrico, oxígeno y líquidos parenterales). Una sola ingestión de 160 mg no produjo efectos adversos. Loratadina no es dializable. PRESENTACIÓN: Caja con 10 y 20 tabletas de 10 mg. Solución pediátrica: Caja con frasco con 30 mL y gotero graduado. Jarabe: Caja con frasco con 60 mL con vaso dosificador. LEYENDAS DE PROTECCIÓN: Literatura exclusiva para médicos. No se use en el embarazo y la lactancia. No se deje al alcance de los niños. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL LABORATORIO: LABORATORIOS LIOMONT, S.A. de C.V. Adolfo López Mateos Núm. 68 Cuajimalpa C.P. 05000 México, D.F. Regs. No. 129M91 - 233M97 - 096M91 SSA VI

SENSIBIT® Loratadina Tabletas 10 mg Oral Orodispersables FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada tableta contiene: Loratadina 10 mg Excipiente cbp una tableta INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Antihistamínico. SENSIBIT® (loratadina) es un antihistamínico antialérgico, para el tratamiento y prevención de los síntomas asociados a la rinitis alérgica, estacional, crónica y vasomotora (estornudos, rinorrea y prurito nasal, ocular y faríngeo), conjuntivitis alérgica, trastornos dermatológicos asociados a reacciones alérgicas que cursen con prurito, manifestaciones cutáneas leves no complicadas de urticaria y angioedema, en dermatografismo; en algunas manifestaciones alérgicas por inhalación o por alimentos, en el tratamiento del prurito asociado a piliarias rosácea y en fenómenos de hipersensibilidad: ayuda en el tratamiento del prurito y la urticaria asociada con reacciones alérgicas (sensibilidad a la penicilina, alergias alimentarias, reacción a picaduras de insectos, avispa, etc.). CONTRAINDICACIONES: Está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la loratadina o a los componentes de la fórmula. No se usa durante el embarazo y la lactancia. PRECAUCIONES GENERALES No se han establecido aun la seguridad y eficacia de loratadina en niños menores de 1 año; sin embargo, la farmacocinética de loratadina en niños de 1 a 2 años de edad es similar a la de niños mayores y adultos. A los pacientes con insuficiencia hepática o renal y uso en menores de 6 años deberá consultar con su médico. PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: Su seguridad en el embarazo no ha sido establecida. Por lo tanto, debe usarse sólo si los beneficios potenciales para la madre justifican el riesgo para el producto. La loratadina se excreta en la leche materna por lo que no se recomienda su administración durante ese periodo. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: A las dosis recomendadas, la incidencia de efectos adversos reportados es mínima siendo los más frecuentemente: cefalea, fatiga, somnolencia, boca seca, náuseas, gastritis, erupción cutánea y en raras ocasiones alopecia, alteraciones hepáticas y anafilaxia. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: Hasta el momento se ha reportado que la administración concomitante con ketoconazol, eritromicina o cimetidina ha incrementado la concentración plasmática de la loratadina sin que se hayan observado cambios clínicamente significativos (incluyendo electrocardiográficos). Se debe administrar con precaución con otros medicamentos de los que se conoce que inhiben el metabolismo hepático. En estudios realizados para evaluar las pruebas de desempeño psicomotor, loratadina no tiene efectos de potenciación cuando se administra con alcohol. PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: En estudios realizados en diferentes especies animales (ratones y ratas), no se han demostrado evidencias de efectos carcinogénicos ni alteraciones embriogénicas y en la viabilidad de los productos utilizando dosis hasta 30 veces más altas de las recomendadas para uso humano (150 mg/kg/día) y en el caso de conejos, el comportamiento fue similar para los parámetros evaluados con dosis hasta de 120 mg/kg/día. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral. Colóquese sobre la lengua; permita que la tableta se disuelva y trague. Puede ser administrada con o sin agua. SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (Antídotos): No hay un antídoto específico, el tratamiento debe ser sintomático y con medidas generales de sostén: inducir el vómito, lavado gástrico, oxígeno y líquidos parenterales. No es hemodializable. PRESENTACIÓN: Caja con 10 tabletas en envase de burbuja. LEYENDAS DE PROTECCIÓN: Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños. Contiene aspartamo. LABORATORIOS LIOMONT, S.A. de C.V. Ética farmacéutica desde 1938 Adolfo López Mateos 68, Col. Cuajimalpa C.P. 05000 Cuajimalpa de Morelos, D.F., México Reg. 218M2011 SSA VI. No. de Ingreso SSA: 153300202C2218

Línea *cardiometabólica*



Acciones integrales para un problema latente

No. de autorización SSA: 143300202C6914





Asociación entre el índice triglicéridos/colesterol HDL y la glucosa alterada en ayuno en pacientes normotensos con obesidad y sobrepeso

Yaneth Hernández-Vite¹
César Iván Elizalde-Barrera²
María Guadalupe Flores-Alcántar⁴
Germán Vargas-Ayala³
Mariela Lizeth Loreto-Bernal⁵

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.

³ Jefe de Servicio.

Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

⁴ Jefe de Enseñanza, Hospital General Xoco, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

⁵ Médico Interno de pregrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

RESUMEN

Antecedentes: recientemente se describió la relación entre la concentración sérica de triglicéridos y colesterol de alta densidad como marcador equiparable de resistencia a la insulina, con la ventaja de ser una herramienta sencilla y ampliamente disponible. El índice triglicéridos colesterol HDL aplicado a pacientes con sospecha de resistencia a la insulina puede resultar útil en nuestra población.

Objetivo: determinar la asociación entre el índice triglicéridos colesterol HDL y la glucosa alterada en ayuno en pacientes con sobrepeso y obesidad con presión arterial normal.

Material y método: estudio descriptivo, observacional, transversal y prolectivo, en el que se determinó una muestra de participantes, 50% con glucosa alterada en ayuno y el resto, glucosa normal. Todos los pacientes eran normotensos, con sobrepeso u obesidad; se determinó la concentración sérica en ayuno de glucosa, triglicéridos séricos y colesterol total, HDL y LDL. Se usó estadística descriptiva para la caracterización de la población. El análisis estadístico inferencial se realizó mediante razón de momios y χ^2 para variables cualitativas dicotómicas. El valor de p se calculó mediante t de Student para variables cuantitativas continuas. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa con valor de $p < 0.05$.

Resultados: de los 68 pacientes incluidos, 48 eran hombres. El promedio de edad fue de 41.13 ± 11.70 años. La mayoría de los pacientes (42 de 68) tuvo elevación del índice TG/C-HDL. Se contrastaron la variable independiente (índice TG/HDL-C) y la dependiente (glucosa alterada en ayuno), se encontró mayor proporción de glucosa alterada en ayuno en el grupo de pacientes con índice TG/HDL-C elevado. Se evaluó la asociación entre el índice TG/C-HDL (elevado o no) y la glucosa alterada en ayuno (presente o ausente) con la prueba χ^2 , que arrojó un valor de 3.98 y un valor de $p = .046$.

Conclusiones: se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el índice TG/C-HDL elevado y la glucosa alterada en ayuno con valor de $p < .05$, que se confirmó con el cálculo de la razón de momios: $RM = 2.77$ (IC 95%, 1.006, 7.673). El índice TG/C-HDL elevado es un factor de riesgo de glucosa alterada en ayuno.

Palabras clave: glucosa alterada en ayuno, índice triglicéridos-colesterol HDL, sobrepeso, obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico.

Recibido: 27 de abril 2014

Aceptado: 8 de julio 2015

Correspondencia

Dra. Yaneth Hernández Vite
Av. José Antonio Alzate 238, int. E4
11360 México, DF
yanethvite@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Hernández-Vite Y, Elizalde-Barrera CI, Flores-Alcántar MG, Vargas-Ayala G, Loreto-Bernal ML. Asociación entre el índice triglicéridos/colesterol HDL y la glucosa alterada en ayuno en pacientes con obesidad y sobrepeso, normotensos. Med Int Méx 2015;31:507-515.

Relation between triglycerides/HDL-cholesterol index and fast altered glucose in normotensive patients with obesity and overweight

ABSTRACT

Background: Currently within the scientific health research it has been established the importance of early identification and prevention of cardiovascular and metabolic entities. According to the pathophysiology of diabetes mellitus 2, this is a late submission of events that can be associated with metabolic syndrome, pathological condition related to insulin resistance and hyperinsulinemia which presents a high risk of developing type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease. Various diagnostic criteria have been established for metabolic syndrome, with modifications according to the type of population studied. These criteria include obesity, waist circumference, dyslipidemia, hyperglycemia and hypertension. Both the concentrations of HDL-cholesterol (HDL-C) and triglyceride (TG) levels were independently associated with insulin sensitivity. Recently described the relationship between serum triglycerides (TG) and high density cholesterol (HDL-C) as marker comparable of insulin resistance, with the advantage of being simple, readily available tool. It's necessary to establish parameters in order to identify in a timely and accessible way people whom are in early stages of insulin resistance, to make medical interventions and modify their prognosis. Thus, the triglycerides/HDL cholesterol (TG/HDL-C) ratio applied to patients who are suspected to have insulin resistancet would be useful in our population.

Objective: To determine the association between triglyceride/HDL-cholesterol ratio (TG/HDL-C) and impaired fasting glucose in obese and overweight patients with normal blood pressure.

Material and method: A cross-sectional, descriptive, observational, and prolective study was done with a sample of 68 participants, 50% of these showed impaired fasting glucose while remaining 50% showed normal glucose, all patients were normotensive, obese or overweight and serum fasting glucose, triglycerides and total cholesterol, HDL and LDL were determined. Descriptive statistics were used to characterize the population. The inferential statistical analysis was performed using tests of association (odds ratio) and χ^2 for dichotomous qualitative variables. Also p was calculated using T-test for continuous quantitative variables. It was considered a statistically significant difference with $p < 0.05$.

Results: Of 68 patients, 48 were male. The average age was 41.13 ± 11.70 years. Most patients ($n=42$) had elevated TG/HDL-C ratio. Were contrasted the independent variable (TG/HDL-C ratio) and dependent variable (impaired fasting glucose), finding a higher proportion of impaired fasting glucose in the group of patients with high TG/HDL-C. Assessment of association was made between TG/HDL-CL ratio (elevated or not) and impaired fasting glucose (present or absent) using the χ^2 test which gave a value of 3.98 and a value of $p=.046$.

Conclusions: It was found a statistically significant association between the high TG/HDL-C ratio and the presence of impaired fasting glu-



cose with a value of $p < .05$, which was confirmed through odds ratio: $OR = 2.77$ (95% CI 1.006, 7.673), concluding that the TG/HDL-C ratio is high risk factor for having impaired fasting glucose.

Key words: impaired fasting glucose, triglycerides/HDL cholesterol index, overweight, obesity, insulin resistance, metabolic syndrome.

ANTECEDENTES

Las enfermedades cardiometabólicas representan la principal causa de muerte en el mundo,^{1,2} y los diversos factores relacionados con su causalidad influyen en diferente magnitud. Un común denominador de estos padecimientos es la resistencia a la insulina, definida como la menor eficiencia biológica de la insulina al actuar en diversos órganos diana que demuestra una menor respuesta de éstos.^{3,4,6,17}

Existen diversos criterios diagnósticos del síndrome metabólico que incluyen medidas antropométricas y estudios de laboratorio,^{5,6,11,12} cuya principal aportación es facilitar la identificación de individuos con resistencia a la insulina. Recientemente se dio a conocer una herramienta útil y con una correlación positiva con el método HOMA-IR:^{7,8} el índice triglicéridos/colesterol HDL como indicador subrogado de resistencia a la insulina.

La determinación de la resistencia a la insulina permite identificar a un sujeto en riesgo de padecer diversas alteraciones metabólicas que pueden desencadenar, a su vez, otras enfermedades, como: diabetes, hipertensión arterial o cardiopatía.^{10,11,14,16,19,22} El 25% de las personas con resistencia a la insulina tiene mayor riesgo de padecer diabetes tipo 2 y enfermedad coronaria.⁶

El índice triglicéridos/colesterol HDL es la concentración de triglicéridos séricos en ayuno dividida entre el valor de colesterol-HDL sérico en ayuno. De acuerdo con Salazar y colaboradores,⁶ los puntos de corte del índice triglicéridos/colesterol HDL asociados con concentraciones elevadas de insulina (que pueden considerarse un indicador de resistencia a la insulina) corresponden a 2.5 en mujeres y 3.5 en hombres. Por ello, sería de gran utilidad identificar a los sujetos resistentes a la insulina antes de la aparición de la enfermedad clínica y que podrían tener, al menos, un criterio o ninguno como diagnóstico del síndrome metabólico y, por ende, que sea el cociente triglicéridos en suero/colesterol HDL en suero una medida subrogada de resistencia a la insulina.^{6,8,9,15,17,23}

Entre las alteraciones que se asocian y preceden a la diabetes en la mayoría de los casos está la glucosa alterada en ayuno que, de acuerdo con la Asociación Americana de Diabetes, es el valor de glucosa sérica en ayuno igual o mayor de 100 mg/dL y menor de 126 mg/dL, que contempla concentraciones intermedias entre la homeostasia normal de la glucosa y la diabetes, actualmente definido como prediabetes.²⁸

Con base en lo anterior podemos afirmar que la resistencia a la insulina es la causa de la mayoría de los casos de diabetes y, debido a que la

Cuadro 1. Características de la población

Variable	Media	Desviación estándar	Variación
Edad	41.13	11.70	137.01
Presión arterial sistólica	109.26	9.51	90.49
Presión arterial diastólica	71.47	8.15	66.46
Cintura (cm)	96.93	9.93	98.75
Cadera (cm)	104.07	8.57	73.47
ICC	0.93	0.071	0.005
Peso (kg)	81.76	13.38	179.04
Talla (m)	1.65	.08	.007
IMC	29.16	3.58	12.88
Glucosa	98.96	11.63	135.41
TGS	161.66	67.03	4493.98
Colesterol	187.37	33.76	1140.14
HDL	44.24	13.75	189.28
LDL	115.16	35.89	1288.73
Índice TGS/HDL	4.009	2.08	4.33

glucosa alterada en ayuno representa un estado de prediabetes, podemos suponer que el cálculo del índice triglicéridos/colesterol-HDL como forma indirecta y subrogada para identificar a los pacientes con resistencia a la insulina resultará elevado en comparación con los sujetos con glucosa sérica en ayuno normal.²⁸

En este estudio contrastamos una serie de personas con un criterio para síndrome metabólico representado como sobrepeso u obesidad (asociados directamente con resistencia a la insulina) y otro grupo de pacientes con, incluso, tres criterios para síndrome metabólico, agregados al sobrepeso y obesidad, que son la glucosa alterada en ayuno, en algunos perímetro de la cintura y dislipidemia (concentraciones séricas en ayuno de triglicéridos mayores de 150 mg/dL). Realizamos una asociación entre los sujetos con glucosa alterada en ayuno y el índice triglicéridos/colesterol-HDL en suero con el objetivo de encontrar una asociación significativa, que demostrara la utilidad de este índice como factor indicador indirecto de resistencia a la insulina.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo, transversal y prolectivo de tipo analítico, efectuado en sujetos donadores del banco de sangre y voluntarios que acudieron al servicio de consulta externa de los Hospitales General Ticomán y Xoco, de la Secretaría de Salud del Distrito Federal. A los participantes se aplicó un cuestionario de antecedentes personales patológicos, precediendo a la toma de signos vitales: presión arterial,²⁹ con la técnica descrita de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana,³⁰ peso corporal con ropa ligera sin calzado, talla en metros, temperatura corporal y frecuencia cardíaca. Asimismo, se midió el perímetro de la cintura y la cadera.¹³ Se obtuvieron muestras de sangre por punción venosa posterior a 12 horas de ayuno y se procedió a las determinaciones analíticas de glucosa y perfil de lípidos en suero.

A todos los participantes se les midió la presión arterial sistólica y diastólica, peso, talla, perímetro abdominal, perímetro de cadera, se calculó el índice cintura-cadera (ICC), índice de masa

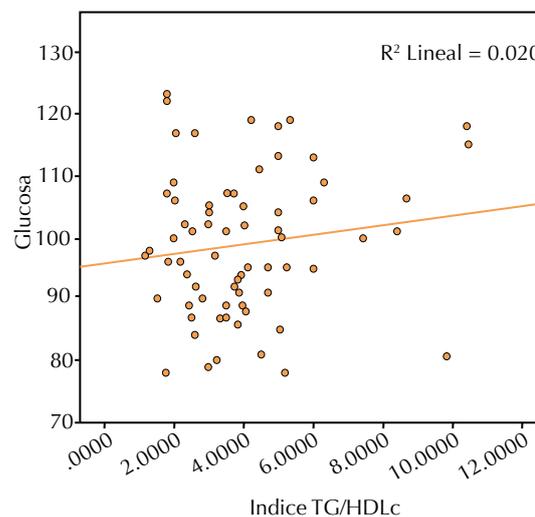


Figura 1. Asociación entre glucosa e índice triglicéridos/colesterol-HDL (diagrama de dispersión). IBT: índice brazo-tobillo.

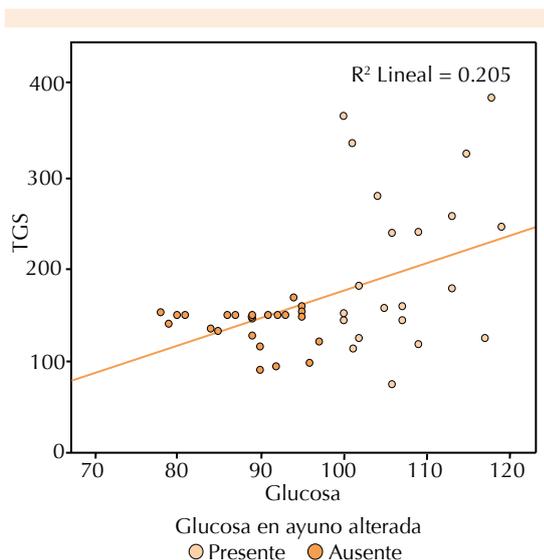


Figura 2. Correlación entre glucosa sérica en ayuno y concentraciones séricas de triglicéridos en hombres (diagrama de dispersión).

corporal (IMC), glucosa sérica en ayuno, triglicéridos séricos (TG), colesterol HDL y colesterol LDL séricos y se calculó el índice triglicéridos-colesterol HDL.

Criterios de inclusión: hombres y mujeres, mayores de 18 años de edad, dispuestos a la toma de muestra de sangre, que no consumieran ningún tipo de fármaco o sustancia y que acudieran al banco de sangre y voluntarios de la consulta externa de los Hospitales General Ticomán y Xoco de la Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Criterios de no inclusión: sujetos que no desearan participar en el estudio, pacientes con índice de masa corporal menor a 25.

Criterios clínicos de eliminación: diagnósticos de cáncer, diabetes mellitus, pancreatitis, cardiopatía de cualquier tipo, hipertensión arterial sistémica,²⁹ insuficiencia hepática de cualquier causa, consumo de fármacos de cualquier tipo, incluidos corticoesteroides, con trastornos endocrinos como enfermedad o síndrome de Cushing, hipertiroidismo e hipotiroidismo, con resultados de determinación de glucosa sérica que cumplieran criterios diagnósticos de diabetes, sujetos que a la determinación de signos vitales reporten dos cifras de presión arterial con diferencia de 30 minutos entre cada una, igual o mayor a 140/90 mmHg.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión para la descripción de las características demográficas de base y las variables en estudio. El análisis estadístico inferencial se realizó mediante pruebas de asociación (razón de momios) y χ^2 para variables cualitativas dicotómicas y t de Student para variables cuantitativas continuas. Se diseñó una base de datos en formato Microsoft Excel para importarlo al paquete estadístico SPSS versión 20. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa cuando el valor de p fue <0.05.

Cuadro 2. Pruebas χ^2 de Pearson

	Valor	gL	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
χ^2 de Pearson	3.985 ^a	1	.046		
Corrección por continuidad ^b	3.051	1	.081		
Razón de verosimilitudes	4.035	1	.045		
Estadístico exacto de Fisher				.080	.040
Asociación lineal por lineal	3.927	1	.048		
Número de casos válidos	68				

^a 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 13.00.

^b Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Cálculo del tamaño de la muestra

$$n = (z) (z) (PQ) / (d) (d)$$

Donde:

n: tamaño de muestra.

z: valor de la desviación normal, igual a 1.96 para un nivel de significación de 5%=1.96 de desviación estándar.

P: prevalencia de la característica en la población (0.34).¹¹

Q: 1-*P*

d: precisión (en cuanto se aleja la muestra del verdadero porcentaje del universo, 0.158)

$$n = \frac{(1.96) (1.96) ((0.34) (1-0.34))}{(0.158) (0.158)}$$

$$n = \frac{1.306 (0,66)}{0.025}$$

$$n = \frac{0.86196}{0.025}$$

$$n = 34$$

34 pacientes con glucosa sérica alterada en ayuno.²⁸

34 pacientes con glucosa sérica normal.²⁸

Total de pacientes: 68.

RESULTADOS

Se incluyeron 68 pacientes con sobrepeso u obesidad sin hipertensión arterial. La mitad de

Cuadro 3. Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza de 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para índice TGS-C-HDL (elevado/no elevado)	2.778	1.006	7.673
Para la cohorte glucosa-ayuno en alterada alterada= presente	1.720	.959	3.084
Para la cohorte glucosa-en ayuno alterada=ausente	.619	.390	.982
Número de casos válidos	68		

los pacientes tenía alteración de la glucosa en ayuno. La mayoría (n=48) eran hombres.

El promedio de edad fue de 41.13±11.70 años.

La media de presión arterial fue de 109/71 mmHg. La media de la concentración sérica de glucosa en ayuno fue de 98.96±11.63 mg/dL. El 32% de los participantes tenía concentraciones elevadas de triglicéridos (>150 mg/dL). El 38% de los participantes tenía colesterol HDL alterado (<40 mg/dL).

Se contrastaron la variable independiente (índice TG/C-HDL) y la dependiente (glucosa alterada en ayuno) y se encontró mayor proporción de glucosa alterada en ayuno en el grupo de pacientes con índice TGS/HDL elevado.

Se evaluó la asociación entre el índice TG/C-HDL (elevado o no) y la glucosa alterada en ayuno (presente o ausente) mediante la prueba χ^2 , misma que arrojó un valor de 3.98 y un valor de p=.046.

Para confirmar la asociación se realizó el cálculo de la razón de momios o razón de las ventajas (OR) con un valor=2.77 (IC 95% 1.006, 7.673).



Mediante t de Student se obtuvo la correlación entre las concentraciones de glucosa y las de triglicéridos (en hombres) que resultó con una correlación positiva, estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

DISCUSIÓN

Este estudio trata un tema que ha cobrado relevancia en las últimas investigaciones. Encontramos que en pacientes con sobrepeso y obesidad no hipertensos de dos hospitales de la Secretaría de Salud del Distrito Federal existe una asociación significativa entre el índice TG/C-HDL y la glucosa alterada en ayuno.

Ante el difícil acceso en nuestro medio al patrón de referencia para el diagnóstico oportuno de resistencia a la insulina (pinza euglicémica-hiperglicémica)⁷ y el método HOMA-IR, encontramos que el índice TG/C-HDL, al estar asociado con la glucosa alterada en ayuno, puede utilizarse como marcador indirecto de resistencia a la insulina y su aplicación representa menos efectos adversos en comparación con la pinza (lo que aumenta la seguridad), menores costos institucionales, menor tiempo y de fácil acceso en nuestros hospitales.

Asimismo, de acuerdo con la bibliografía,¹⁴ debido a que se ha correlacionado el índice TG/C-HDL alto con pacientes que cumplen criterios diagnósticos de síndrome metabólico con sensibilidad y especificidad similares para resistencia a la insulina, en nuestra población encontramos que en pacientes con glucosa alterada en ayuno el índice TG/C-HDL también se encontró elevado. De igual manera, en nuestra población masculina se encontró una correlación entre la glucosa y los triglicéridos elevados. Si bien la bibliografía ya ha descrito la asociación independiente de las concentraciones de triglicéridos con la sensibilidad a la insulina,¹⁷ en nuestra población encontramos una asociación con las concentraciones de glucosa.

Cuadro 4. Prueba t para variables independientes

	Prueba t para la igualdad de medidas		Prueba de Levene para la igualdad de variancias					95% intervalo de confianza para la diferencia	
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencias de medidas	Error típ. de la diferencia	Inferior	Superior
TGS	44.330	.000	-3.591	46	.001	-65.374	18.203	-102.016	-28.733
			-3.327	23.007	.003	-65.374	19.647	-106.017	-24.732
Colesterol	4.299	.044	-1.722	46	.092	-16.962	9.851	-36.791	2.868
			-1.650	32.320	.109	-16.962	10.282	-37.896	3.973
HDL	.018	.894	-1.700	46	.096	-4.514	2.655	-9.858	.830
			-1.713	45.708	0.93	-4.514	2.635	-9.818	.790
LDL	.561	.457	-.922	46	.361	-9.622	10.436	-30.629	11.384
			-.917	43.535	.364	-9.622	10.496	-30.783	11.538
Índice TG/C-HDL	5.706	.021	-1.832	46	.073	-1.1004247	.6005217	-2.3092122	.1083628
			-1.765	34.077	.086	-1.1004247	.6233304	-2.3670784	.1662290

Es importante señalar algunas limitaciones de este estudio, por ejemplo, se trató de un estudio transversal, por lo que la temporalidad no se contempló. El análisis estadístico realizado fue bivariado (χ^2), por tanto, no se incluyeron en el análisis matemático el tipo de dieta, citocinas, como adiponectina, resistina, entre otras, que pudieran tener influencia importante en nuestros resultados, si bien por la distribución no homogénea de nuestra muestra con predominio de hombres, no se concluyó asociación entre las variables en el género femenino, lo que pudo estar influido por el tamaño de la muestra.

A la luz de nuestros resultados es de trascendencia la atención multidisciplinaria del paciente con factores de riesgo de síndrome metabólico y, por ende, resistencia a la insulina, aun en ausencia de criterios diagnósticos de diabetes y síndrome metabólico, porque factores como la dislipidemia, estilo de vida y la raza²⁴⁻²⁶ tienen implicaciones importantes en su aparición.

Entre las perspectivas de los investigadores se contempla realizar nuevos estudios con mayor número de pacientes, probablemente con otro diseño de estudio e incluyendo otras variables que puedan someterse a un análisis estadístico multivariado, con el fin de determinar con más precisión la asociación entre el índice triglicéridos/colesterol-HDL y la resistencia a la insulina, así como estudiar el efecto de otros factores

que influyen en la aparición de resistencia a la insulina.

CONCLUSIONES

Ante los resultados que arroja nuestro estudio concluimos que el índice TG/C-HDL elevado es un factor de riesgo de glucosa alterada en ayuno. El valor del OR pasa por la unidad, lo que apoya la significación estadística. Este valor implica que tener un índice TG/C-HDL elevado (>2.5 en mujeres y >3.5 en hombres) confiere 2.77 veces más riesgo de tener glucosa alterada en ayuno en comparación con quienes no tienen el índice elevado.

Mediante pruebas de correlación para variables cuantitativas se encontró asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre la glucosa alterada en ayuno y las concentraciones altas de triglicéridos en hombres.

REFERENCIAS

1. Guías de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. Diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con medicina basada en evidencia. Edición 2013.
2. World Health Organization. World Health Statistics 2014. Available on the WHO website: www.who.int
3. Carrillo Esper R, Sánchez Zúñiga Martín de Jesús, Elizondo Argueta. Síndrome metabólico. Rev Fac Med UNAM, mayo-junio, 2006;49.
4. Laclaustra-Gimeno M, Bergua-Martínez C, Pascual-Calleja I, Casanovas-Lenguas JA. Síndrome metabólico. Concepto y fisiopatología. Rev Esp Cardiol Supl 2005;5:3-10.
5. Liao Y, Kwon S, Shaughnessy S, et al. Critical evaluation of adult treatment panel III criteria in identifying insulin resistance with dyslipidemia. Diabetes Care 2004;27:978-983.
6. Salazar MR, Carbajal HA, et al. Comparison of the abilities of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio and the metabolic syndrome to identify insulin resistance. Diab Vasc Dis Res 2013;10:346-352. <http://dvr.sagepub.com/content/10/4/346>
7. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol 1979;273:214-223.
8. Lianqun Jiaa, Shiyin Longb, Mingde Fu, et al. Relationship between total cholesterol/high-density lipoproteincholes-

Cuadro 5. Correlación de Pearson con SPSS

	Glucosa	TGS
Correlación de Pearson	1	.453**
Glucosa		
Sig. (bilateral)		.001
n	48	48
Correlación de Pearson	.453**	1
TGS		
Sig. (bilateral)	.001	
n	48	48

** La correlación es significativa al nivel 0.01 (bilateral).



- terol ratio, triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio, and high-density lipoprotein subclasses. *Metabolism Clinical and Experimental* 2006;55:1141-1148. Disponible en: www.elsevier.com/locate/metabol
9. Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven GM. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diabetes Care* 2000;23:171-175.
 10. Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, et al. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease: the Barilla factory revisited. *Metabolism* 1999;48:989-994.
 11. Wachter-Rodarte N. Epidemiología del síndrome metabólico. *Gac Méd Méx* 2009;145.
 12. Sierra-Johnson J, Johnson BD, Allison TG, Bailey KR, et al. Correspondence between the adult treatment panel III criteria for metabolic syndrome and insulin resistance. *Diabetes Care* 2006;29:668-672.
 13. Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Rivera-Dommarco J. Manual de procedimientos para proyectos de nutrición. Centro de Investigación en Nutrición y Salud. México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006;24.
 14. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, et al. Relation among the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio, insulin resistance, and associated cardio-metabolic risk factors in men and women. *Am J Cardiol* 2012;109:1749-1753.
 15. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, et al. Relationships among insulin resistance, obesity, diagnosis of the metabolic syndrome and cardio-metabolic risk. *Diab Vasc Dis Res* 2011;8:109-116.
 16. Yip J, Facchini FS, Reaven GM. Resistance to insulin-mediated glucose disposal as a predictor of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2773-2776.
 17. Laws A, Reaven GM. Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDL-cholesterol, triglyceride and insulin concentrations. *J Intern Med* 1992;231:25-30.
 18. Salazar MR, Carbajal HA. Identifying cardiovascular disease risk and outcome: use of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio *versus* metabolic syndrome criteria. *J Intern Med* 2013;273:595-601. doi: 10.1111/joim.12036
 19. Bittner V, Johnson BD, Zineh I, et al. The triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio predicts all-cause mortality in women with suspected myocardial ischemia: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J* 2009;157:548-555.
 20. Onat A, Can G, Kaya, H, et al. "Atherogenic index of plasma" (log 10 triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes, and vascular events. *J Clin Lipidol* 2010;4:89-98. doi:10.1016/j.jacl.2010.02.005
 21. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS). Guía de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:1168.e1-e60. Este artículo completo sólo se encuentra disponible en versión electrónica: www.revespcardiol.org
 22. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2005;96:399-404. doi:10.1016/j.amjcard.2005.03.085. Disponible en: www.AJConline.org
 23. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, et al. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 2003;139:802-809.
 24. Li C, Ford ES, Meng YX, et al. Does the association of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with fasting serum insulin differ by race/ethnicity? *Cardiovasc Diabetol* 2008;7:4. doi: 10.1186/1475-2840-7-4.
 25. Sumner AE, Harman JL, Buxbaum SG, et al. The triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio fails to predict insulin resistance in African-American women: an analysis of Jackson Heart Study. *Metab Syndr Relat Disord* 2010;8:511-514.
 26. Li C, Ford ES, Meng YX, Mokdad AH, Reaven GM. Does the association of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with fasting serum insulin differ by race/ethnicity? *Cardiovascular Diabetol* 2008;7:4. Disponible en: <http://www.cardiab.com/content/7/1/4>
 27. Abbasi F, Reaven GM. Comparison of two methods using plasma triglyceride concentration as a surrogate estimate of insulin action in nondiabetic subjects: triglycerides x glucose *versus* triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol. *Metabol Clin Exp* 2011;60:1673-1676. doi:10.1016/j.metabol.2011.04.006
 28. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014;37:Supplement 1. Disponible en: <http://creativecommons.org/licenses/bync-nd/3.0/>
 29. James PA, Oparil S, Carter BL, 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. doi:10.1001/jama.2013.284427.
 30. Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-2009, para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica.



Terapia transfusional y sus efectos en el calcio sérico en hepatópatas

RESUMEN

Antecedentes: en el proceso de elaboración y almacenamiento de los concentrados eritrocitarios se utilizan sustancias anticoagulantes y aditivas con propiedades quelantes de calcio para prolongar su vida útil.

Objetivo: evaluar el efecto de la transfusión de concentrados eritrocitarios en las cifras de calcio sérico en pacientes con enfermedad hepática crónica.

Material y método: estudio longitudinal, prospectivo, cuasi experimental en el que se incluyeron pacientes con enfermedad hepática crónica y síndrome anémico, del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Xoco de julio de 2014 a febrero de 2015. Se comparó el calcio sérico antes y después de hemotransfundir un concentrado eritrocitario mediante diferencias de promedios.

Resultados: se incluyeron 33 hombres y 7 mujeres, edad 51.1 ± 12 años. La distribución por Child-Pugh-Turcotte fue grado B ($n=23$) y grado C ($n=17$). La media de calcio sérico pretransfusional fue de 8.96 ± 0.63 mg/dL y postransfusional 8.77 ± 0.81 ($p=0.13$). El análisis explorador estratificado mostró una diferencia significativa en las concentraciones de calcio pretransfusional y postransfusional (9.02 ± 0.47 vs 8.68 ± 0.75 mg/dL; $p=0.04$) específicamente en pacientes con Child-Pugh-Turcotte B. Asimismo, mostró reducción mayor de calcio postransfusional asociada con el uso de hemoderivados con más de 21 días de almacenamiento (porcentaje de reducción de calcio postransfusional con paquetes a >21 días almacenamiento [$5.02\% \pm 3.53$] y <21 días [$3.02\% \pm 2.49$, $p=0.03$]).

Conclusiones: la transfusión de concentrados eritrocitarios se relaciona con reducción del calcio, específicamente en pacientes con enfermedad hepática crónica Child-Pugh-Turcotte B, además de que el tiempo de almacenamiento del hemoderivado tiene efecto significativo en la reducción de las concentraciones de calcio.

Palabras clave: hipocalcemia, transfusión, hepatopátas, hipocalcemia postransfusional.

Transfusional therapy and its effects on serum calcium in patients with liver diseases

ABSTRACT

Background: During processing and storage of red blood cells concentrates, some anticoagulants and additive agents are used as calcium chelators to extend the half-life of the product.

Evangelina Muñoz-Hernández¹
Fidel Cerda-Téllez³
Dalila Huerta-Vargas²
Azucena Ramírez-Palma¹
Juan Antonio Suárez-Cuenca³

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Médico adscrito, Servicio de Medicina Interna. Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

³ Médico adscrito, Servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Recibido: 27 de abril 2015

Aceptado: 9 de julio 2015

Correspondencia

Dra. Evangelina Muñoz Hernández
Belgas 46
01130 México, DF
dra.munozh@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Muñoz-Hernández E, Cerda-Téllez F, Huerta-Vargas D, Ramírez-Palma A, Suárez-Cuenca JA. Terapia transfusional y sus efectos en el calcio sérico en hepatópatas. Med Int Méx 2015;31:516-522.



Objective: To evaluate the effect of transfusion of red blood cell concentrates on post-transfusion serum levels of calcium in patients with chronic liver disease (CLD).

Material and methods: A cross-sectional, prospective, quasiexperimental study was done with patients with CLD and anemic syndrome hospitalized in the Internal Medicine Department, Xoco General Hospital, Mexico City, during July 2014 to February 2015. Serum calcium was compared before and after one single red blood cells concentrate transfusion by analysis of mean differences.

Results: 33 males and 7 females, 51.1 ± 12 years old were included. The score Child-Pugh-Turcotte was B ($n=23$) and C ($n=17$). The mean serum calcium levels pre-transfusion was 8.96 ± 0.63 mg/dL, and post-transfusion was 8.77 ± 0.81 mg/dL ($p=0.13$). The stratified exploring analysis showed a significant difference in the levels of calcium during pre-transfusion and post-transfusion period (9.02 ± 0.47 vs 8.68 ± 0.75 mg/dL; $p=0.04$) specifically in patients with Child-Pugh-Turcotte B. Also, higher reduction of post-transfusional calcium was associated with the use of blood products with longer storage time (cutoff 21 days) (% reduction in post-transfusional calcium packages >21 storage days [$5.02\% \pm 3.53$] and <21 days [$3.02\% \pm 2.49$, $p=0.03$]).

Conclusions: The transfusion of red blood cell concentrates is related to calcium depletion, specifically in patients with CLD Child-Pugh-Turcotte B. Moreover, the storage time of the blood product has significant impact on the level of reduction of calcium.

Key words: hypocalcemia, transfusion, liver disease, hypocalcemia posttransfusional.

ANTECEDENTES

La insuficiencia hepática es una enfermedad común en nuestro medio, ocupa el quinto lugar en mortalidad en México. La causa principal es el consumo de alcohol, seguido por la infección por virus de hepatitis, principalmente en individuos que recibieron hemotransfusión antes de 1980. La insuficiencia hepática se acompaña de alteraciones vasculares y circulatorias que modifican las funciones de síntesis y procesos de biotransformación de sustancias, como el citrato, así como hormonas y toxinas.

La historia natural de la enfermedad hepática incluye cambios en el parénquima, en la circula-

ción hepato-esplénica y la aparición subsecuente de hipertensión portal. Por este motivo, los pacientes hepatópatas frecuentemente tienen hemorragia digestiva intermitente, asociada con várices esofágicas y anemia, que requieren la transfusión continua de productos sanguíneos.

Algunos de los inconvenientes de la transfusión de concentrados eritrocitarios se asocian con la administración de anticoagulantes en las bolsas de almacenamiento, así como la liberación de metabolitos en los hemoderivados almacenados por tiempos prolongados.¹

En 1943, el ácido cítrico-dextrosa fue el primer agente anticoagulante utilizado para preservar

hemoderivados, posteriormente reemplazado por el citrato-fosfato-dextrosa³ y en la actualidad se utiliza una solución que contiene citrato, fosfato, dextrosa y adenina. El citrato tiene afinidad por el calcio ionizado, mientras que cada concentrado eritrocitario tiene 1.8 y 3 g de citrato, por lo que en una transfusión masiva se puede infundir una gran cantidad de citrato capaz de disminuir las concentraciones de calcio y en algunos casos puede inducir hipocalcemia, aunque rara vez tiene un efecto clínico significativo.⁴

Los efectos en el calcio son mayores en pacientes hepatópatas, porque el citrato se metaboliza en el hígado. Chung y colaboradores evaluaron el grado de reducción del calcio ionizado en pacientes con insuficiencia hepática que recibieron transfusión de concentrados eritrocitarios. En determinaciones seriadas cronológicas no encontraron diferencia significativa;¹¹ sin embargo, no se consideraron otras condiciones de efecto potencial, como el grado de insuficiencia hepática, el tiempo de almacenamiento del hemoderivado y otros metabolitos acumulados.

Este estudio se diseñó para explorar de una manera más sistemática y detallada el efecto de la transfusión de un concentrado eritrocitario en las concentraciones séricas de calcio en pacientes hepatópatas en población mexicana.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio longitudinal, prospectivo, cuasi experimental de tipo antes y después, efectuado en pacientes atendidos en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Xoco, entre julio de 2014 y febrero de 2015. La muestra incluyó pacientes con los límites de edad de 18 y 85 años de edad, con diagnóstico de insuficiencia hepática crónica clasificada según la escala de Child-Pugh-Turcotte, con síndrome anémico, que requirieron transfusión de concentrados eritrocitarios como parte de su tratamiento. Se

excluyeron los pacientes con aporte de calcio exógeno, enfermedad renal crónica, hiperparatiroidismo y alteraciones en el metabolismo del calcio. Se determinaron las concentraciones de electrolitos séricos (calcio, calcio corregido por albúmina y potasio) antes y después de la hemotransfusión y se registró la información del tiempo de almacenamiento del paquete globular transfundido. El protocolo cumplió con la Declaración de Helsinki y, en apego a las normas oficiales vigentes aplicables, así como con la aprobación del Comité de Ética e Investigación institucional. Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión para la descripción de las características clínico-demográficas. Se realizó prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución de las variables de acuerdo con su normalidad. La diferencia de promedios se analizó mediante prueba t de Student o U de Mann-Whitney, de manera apropiada para cada caso. Se utilizó el programa Graph-Pad-prisma v5. Se consideró diferencia estadísticamente significativa un valor $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se estudiaron 40 sujetos que cumplieron los criterios de selección, de los que 33 eran hombres, con promedio de edad 51.1 ± 12 años. En 34 pacientes se diagnosticó hemorragia de tubo digestivo. Las características clínico-demográficas se muestran en el Cuadro 1. Respecto a la severidad de la insuficiencia hepática, se encontraron 23 pacientes con clasificación Child-Pugh-Turcotte B y 17 pacientes con clasificación C.

Inicialmente se determinó el calcio sérico (corregido por albúmina) pretransfusional ([Ca]-pre) y postransfusional ([Ca]-post). Se encontró una media de [Ca]-pre de 8.96 ± 0.63 mg/dL y [Ca]-post de 8.77 ± 0.81 mg/dL. De acuerdo con la prueba de Kolmogorov-Smirnov (K-S), se observó una distribución normal, por lo que se aplicó prueba t



Cuadro 1. Características clínico-demográficas

Variable	Determinación
Edad (años)	51.1 ± 12.0
Sexo, n (%)	
Femenino	7 (17.9)
Masculino	33 (82.5)
Diagnóstico	
Anemia, n (%)	
Moderada	5 (83.3)
Severa	1 (16.7)
Sangrado del tubo digestivo, n (%)	
Gastropatía erosiva	15 (44.1)
Várices pequeñas	6 (18.2)
Várices medianas	10 (36.3)
Várices grandes	3 (9.1)
Child-Pugh, n (%)	
B	23 (57.5)
C	17 (43.6)
Calcio sérico (mg/dL)	
Pretransfusional	8.96 ± 0.63
Postransfusional	8.77 ± 0.81
Potasio sérico (mmol/L)	
Pretransfusional	3.90 ± 0.99
Postransfusional	3.68 ± 0.80
Albúmina (g/dL)	2.24 ± 0.61
Tiempo de almacenamiento (días)	18.41 ± 9.30

Resultados expresados en media ± DE en variables cuantitativas, así como el número de sujetos con su porcentaje correspondiente para variables cualitativas.

de Student. No se observó diferencia significativa entre el [Ca]-pre y [Ca]-post ($p=0.13$). Figura 1.

Para estudiar las siguientes variables, se dividió a los pacientes según el grado de severidad de la insuficiencia hepática. Los pacientes con clasificación B mostraron concentraciones de [Ca]-pre=9.02±0.47 mg/dL y [Ca]-post=8.680.75 mg/dL, con reducción postransfusional de calcio estadísticamente significativa (t de Student; $p=0.04$); mientras que el grupo con clasificación C mostró [Ca]-pre=8.88±0.80 mg/dL y [Ca]-post=8.900.90 mg/dL, sin diferencia significativa ($p=0.40$). Figura 2.

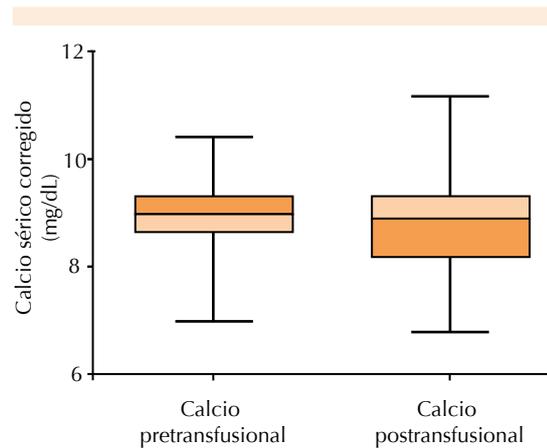


Figura 1. Variación del calcio postransfusional. La gráfica de cajas y bigotes muestra el promedio de concentraciones de calcio sérico corregido por albúmina durante los periodos pre y postransfusional.

Respecto al tiempo de almacenamiento de los paquetes globulares, se formaron dos grupos: paquetes transfundidos con un tiempo de almacenamiento de menos y más de 21 días. Se comparó el porcentaje de reducción de [Ca]-post. El porcentaje de reducción fue de 3.02±2.49% vs 5.02±3.53%, en el grupo transfundido con paquetes de menos de 21 y más de 21 días, respectivamente. De acuerdo con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se comparó mediante análisis de U de Mann-Whitney, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.03$). Figura 3.

Las concentraciones de potasio sérico no mostraron diferencia significativa en análisis de antes y después de la transfusión ([K]-pre=3.90±0.99 mg/dL vs [K]-post=3.68±0.81 mg/dL; $p=0.14$), como en análisis estratificado por tiempo de almacenamiento del hemoderivado (porcentaje de diferencia 7.2±19.19% vs 6.4±18.12%, con paquetes con almacenamiento menor a 21 días y mayor a 21 días, respectivamente; $p=0.45$). Figura 4

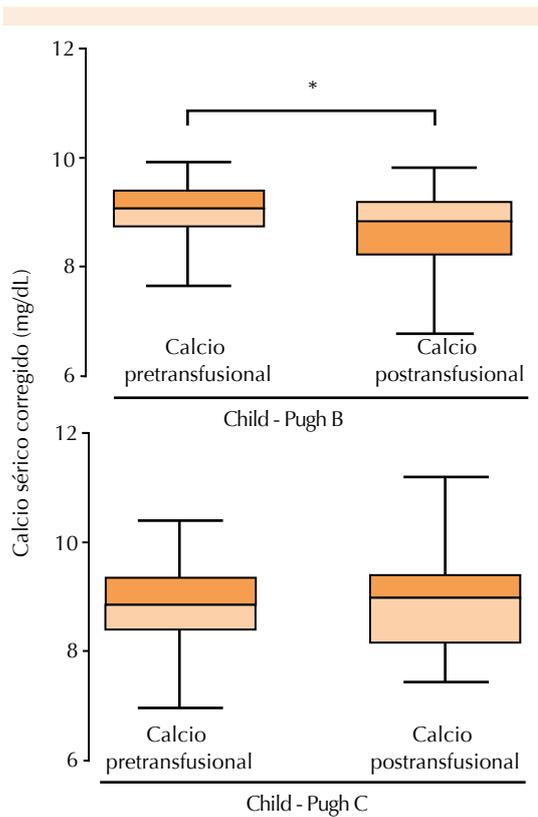


Figura 2. Variación del calcio postransfusión y severidad del daño hepático. La gráfica de cajas y bigotes muestra el promedio de las concentraciones de calcio sérico corregido por albúmina durante los periodos pretransfusional y postransfusional, y subagrupados de acuerdo con el grado de severidad de insuficiencia hepática. (*) $p=0.04$.

DISCUSIÓN

La bibliografía describe que la hipocalcemia secundaria a la transfusión de concentrados eritocitarios puede variar de manera significativa en población con daño hepático. Esto se debe a que durante el proceso de elaboración y almacenamiento de los paquetes globulares se utilizan agentes como el citrato, que normalmente se metaboliza en el hígado, por lo que en un paciente con daño hepático podría acumularse citrato e incrementar su toxicidad.¹³

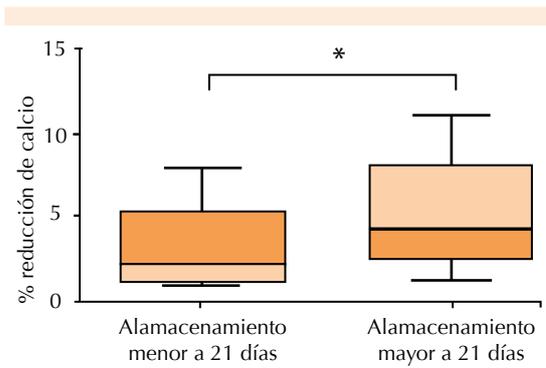


Figura 3. Porcentaje de reducción del calcio postransfusional según el tiempo de almacenamiento. La gráfica de cajas y bigotes muestra el porcentaje de reducción de las concentraciones de calcio sérico corregido por albúmina, durante los periodos pretransfusional y postransfusional, y subagrupados según el tiempo de almacenamiento. (*) $p=0.03$.

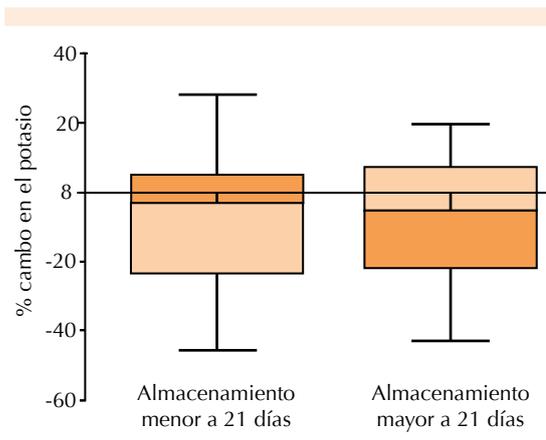


Figura 4. Porcentaje de cambio en las concentraciones séricas de potasio según el tiempo de almacenamiento. La gráfica de cajas y bigotes muestra el porcentaje de cambio en las concentraciones séricas de potasio según el tiempo de almacenamiento.

Según Ho y Leonard, en un estudio de pacientes que recibieron transfusión masiva, se observó que la tríada de hipotermia, acidosis y coagulopatía son factores determinantes en



la mortalidad, pero el riesgo asociado con la hipocalcemia sigue siendo incierto.¹⁵

En nuestro estudio se evaluó a pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática y se trabajó la hipótesis de que la transfusión de concentrados eritrocitarios es capaz de inducir disminución significativa de las concentraciones de calcio sérico. No encontramos diferencia significativa en las cifras de calcio sérico posterior a la transfusión. De manera consistente, el estudio de Chung y colaboradores¹¹ muestra resultados similares. Sin embargo, es posible que el efecto esté subestimado, porque la evaluación se realizó con base en la hemotransfusión de un solo concentrado eritrocitario. Esto indica que se deben realizar más estudios, porque en la realidad esta población tiene grados de pérdidas sanguíneas que requieren hemotransfusiones masivas.

De acuerdo con la evaluación de la severidad, determinada mediante la clasificación de Child-Pugh-Turcotte, se encontró que la subpoblación de pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh-Turcotte grado B tuvo una reducción significativa de las concentraciones de calcio en el periodo postransfusional, con diferencia con la reducción no significativa de las concentraciones de calcio de la subpoblación con Child-Pugh-Turcotte grado C. Esto sugiere que factores como las características histopatológicas, la albúmina y otros determinantes del metabolismo del calcio, que covarían con el grado de insuficiencia hepática, podrían jugar un papel importante en las diferencias de calcio y otros electrolitos en esta población, por esto deberán diseñarse más estudios con análisis de causalidad para probar estas hipótesis.

El tiempo de almacenamiento de los paquetes globulares transfundidos se relaciona significativamente con la hipocalcemia. Este efecto podría asociarse con los cambios bioquímicos y

niveles de oxigenación tisular relacionados con un almacenamiento prolongado.

En cuanto al potasio, en este estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa en sus concentraciones posterior a la transfusión; asimismo, se realizó una correlación con respecto al tiempo de almacenamiento porque la bibliografía refiere que el almacenamiento prolongado de los concentrados eritrocitarios incrementa las concentraciones de potasio, no se encontró diferencia estadísticamente significativa, por lo que deberán realizarse más estudios con una muestra mayor para evitar sesgos porque la hipercalemia asociada con la transfusión tiene relevancia en la toma de decisiones terapéuticas en la práctica clínica diaria.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este estudio indican que la hemotransfusión de un concentrado eritrocitario no ocasiona cambios significativos en el calcio ni potasio séricos en pacientes con daño hepático crónico. Sin embargo, la subpoblación de pacientes hepatópatas con calificación Child-Pugh-Turcotte B sí mostró cambios estadísticamente significativos en comparación con la subpoblación con Child-Pugh-Turcotte C. Además, el tiempo prolongado de almacenamiento de hemoderivados se relacionó significativamente con la reducción del calcio postransfusional. Se requieren más estudios diseñados para caracterizar estos resultados a profundidad.

REFERENCIAS

1. Aubron C, Nichol A, Cooper DJ, Bellomo R. Age of red blood cells and transfusion in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 2013;3:2.
2. Yap CH, Lau L, Krishnaswamy M, et al. Age of transfused red cells and early outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2008;86:554-559.
3. Peñuéla O, Urbina A, Palomino F. Alteraciones bioquímicas de los eritrocitos almacenados en condiciones estándar de banco de sangre. *Rev Fac Med UN Col* 2002;50:147-153.

4. Maldonado M, Piña L, Vázquez M y col. Complicaciones asociadas a la transfusión masiva. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2013;29:246-258.
5. Goodnough L, Brecher M, Kanter M, et al. Blood transfusion, medical progress. *N Engl J Med* 1999;340:438-447.
6. McClelland D, Pirie E. Manual de uso óptimo de componentes sanguíneos por un uso seguro, eficiente y clínicamente eficaz de la sangre en Europa. *Informes Rev Española* 2011;45-73.
7. NOM-253-SSA1-2012. Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos. *Diario oficial de la Federación* 2012.
8. Hess J, Silvergleid A, Tirnauer J. Massive Blood Transfusion, Up-to-date 2013. http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=22
9. Silvergleid A, Kleinman S, Tirnauer J. Transfusion reactions caused by physical and chemicals agents, Up-to-date 2013. http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=22
10. Lopez M. Manejo perioperatorio del paciente con disfunción hepática. *Rev Electron Biomed* 2003;1:88-94.
11. Chung HS, Cho SJ, Park CS. Effects of liver function on ionized hypocalcaemia following rapid blood transfusion. *J Int Med Res* 2012;40:572-582.
12. Tinmouth A, Fergusson D, Yee IC, et al. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion* 2006;46:2014-2027.
13. Zimrin A, Hess JR. Current issues relating to the transfusion of stored red blood cells. *Vox Sang* 2009;96:93-103.
14. Ackley R. Massive transfusion. When good patients go bad. *Advance for medical laboratory professionals*, 2008.
15. Ho K, Leonard AD. Concentration-dependent effect of hypocalcaemia on mortality of patients with critical bleeding requiring massive transfusion: a cohort study. *Anaesth Intensive Care* 2011;39:46-54.
16. Veale M, Healey G, Sparrow RL. Effect of additive solutions on red blood cell membrane properties of stored RBCs prepared from whole blood held for 24 hours at room temperature. *Transfusion* 2011; Suppl 1:255-33S.
17. García B, González F, Moreno-Otero R. Cirrosis hepática. *Medicine* 2012;11:625-633.
18. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001;120:726-748.
19. Tsochatzis E, Bosch J, Burroughs A. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014;17.
20. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-231.
21. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922-938.
22. Socott RB. The complications of blood transfusion. *Blood Transfusion (Section III)* 2013;133-210.
23. Juan D. Hypocalcemia: Differential diagnosis and mechanism. *Arch Intern Med* 1979;139:1116-1171.
24. Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, et al. Diseases of the liver. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002;429-86.
25. De Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatology* 2010;53:762-768.
26. Bernal V. Cirrosis hepática. *Asociación Española de Gastroenterología* 2010;Sección 6, capítulo 60:868-892.
27. Instituto Nacional de Geografía y Estadística. Mortalidad. Principales causas de defunción. 2012.



Validación de pruebas alternas en el diagnóstico de influenza

RESUMEN

Antecedentes: la infección por virus de la influenza requiere mejores pruebas diagnósticas y más asequibles en beneficio de la identificación y tratamiento oportunos.

Objetivo: comparar la capacidad diagnóstica de diferentes pruebas para influenza.

Material y método: estudio transversal, analítico, observacional de evaluación de pruebas diagnósticas en comparación con la prueba de PCR-INDRE, considerada patrón de referencia, en el que se analizaron expedientes de pacientes con diagnóstico de enfermedad tipo influenza y neumonía aguda grave que acudieron al Hospital General Ticomán de 2009 a 2014. Se comparó el tiempo para conocer el resultado de cada prueba, y la capacidad diagnóstica de la prueba de reacción en cadena de polimerasa del Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (PCR-INDRE), considerada patrón de referencia; la prueba del Instituto Politécnico Nacional (PCR-IPN) y la prueba rápida institucional (PrP-SSDF).

Resultados: se analizaron 419 expedientes. El tiempo promedio para el reporte: PCR-INDRE, 10 días; PCR-IPN, 3 días y PrP-SSDF, inmediata. En función del patrón de referencia, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para PCR-IPN vs PrP-SSDF fueron: 0.95 vs 0.43; 0.90 vs 0.90; 0.80 vs 0.87 y 0.98 vs 0.85, respectivamente.

Conclusiones: la comparación de PCR-IPN y PrP-SSDF mostró que la primera es una prueba diagnóstica de influenza más adecuada con disponibilidad en tiempo razonable. Se sugiere como una alternativa diagnóstica asequible y valiosa.

Palabras clave: influenza, pruebas diagnósticas.

Validation of alternative tests in the diagnosis of influenza

ABSTRACT

Background: Infection by influenza virus requires better and more affordable diagnostic tests to improve the identification and timely therapy.

Objective: To compare the diagnostic performance of different tests for influenza.

Material and method: A cross-sectional, analytic, observational study was done of evaluation of diagnostic tests in comparison with test PCR-

Martha Elena Rodea-Rubio¹
Elizabeth Mendoza-Portillo¹
Patricia Ruiz-González²
José Juan Lozano-Nuevo¹
Juan Antonio Suárez-Cuenca³
María Guadalupe Flores-Alcántar³

¹ Departamento de Medicina Interna.

² Departamento de Epidemiología Clínica.
Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

³ Departamento de Medicina Interna, Hospital General Xoco, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Recibido: 27 de abril 2015

Aceptado: 15 de julio 2015

Correspondencia

Dra. Martha Elena Rodea Rubio
Plan de San Luis s/n
07330 México, DF
martisrodea@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Rodea-Rubio ME, Mendoza-Portillo E, Ruiz-González P, Lozano-Nuevo JJ, Suárez-Cuenca JA y col. Validación de pruebas alternas en el diagnóstico de influenza. Med Int Méx 2015;31:523-527.

INDRE, considered the gold standard, in which 419 records of patients attending to General Hospital Ticomán from 2009 to 2014, diagnosed with influenza and severe acute pneumonia were analyzed. Time to get the results of each test was compared, as well as the diagnostic ability of polymerase chain reaction test from the National Institute of Epidemiological Diagnosis and Reference (PCR-INDRE), considered the gold standard, the National Polytechnic Institute test (IPN-PCR) and the Institutional Rapid test (PrP-SSDF).

Results: Average time for reporting: PCR-INDRE, 10 days; PCR-IPN, 3 days and PrP-SSDF, immediately. Regarding the gold standard, the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value for PCR-IPN vs PrP-SSDF were: 0.95 vs 0.43; 0.90 vs 0.90; 0.80 vs 0.87 and 0.98 vs 0.85, respectively.

Conclusions: Comparison of PCR-IPN and PrP-SSDF showed that the former had the best diagnostic performance for influenza and the availability in time was reasonable. It is proposed as an affordable and valuable diagnostic choice.

Key words: influenza, diagnostic tests.

ANTECEDENTES

Desde el punto de vista de salud pública, el virus de la influenza A ha sido de gran importancia por su capacidad de infectar a humanos y algunas especies de animales. El virus de la influenza A pertenece a la familia de *Orthomyxoviridae* y tiene un genoma lineal segmentado de ARN de cadena simple en sentido negativo. Se clasifica de acuerdo con los subtipos de hemaglutinina y neuraminidasa, que se encuentran en su envoltura y definen su antigenicidad. La virulencia se atribuye, principalmente, a su capacidad de reordenamiento genético, que provoca la aparición de nuevas cepas del virus con potencial pandémico.¹

En todo el mundo se ha estimado que existen 600 millones de casos de influenza A, que ocasionarán entre 250,000 y 500,000 muertes en la población general. La influenza afecta a todos los grupos de edad y rápidamente incrementa

los casos a dimensiones epidemiológicamente considerables, por lo que la sospecha diagnóstica de infección por virus de la influenza justifica el escrutinio temprano para iniciar medidas terapéuticas de forma oportuna.^{2,3}

Las complicaciones más graves de la infección por virus de la influenza se observan en el pulmón. Por lo general, la infección afecta a pacientes mayores de 45 años, con alguna cardiopatía de base y cursa con síntomas clásicos de fiebre, tos no productiva y mialgias. Al examen físico se pueden encontrar estertores y sibilancias, aunado a una imagen radiológica de infiltrados difusos en el parénquima pulmonar que simulan congestión venocapilar. En términos histopatológicos se observa bronquitis necrotizante, membranas hialinas, hemorragia intraalveolar, edema e inflamación intersticial.⁴

Los estudios de laboratorio suelen ser inespecíficos, con leucocitosis y velocidad de



sedimentación globular normal, mientras que los estudios bacteriológicos se reportan como negativos.⁷ Por esta razón se requieren métodos de identificación diagnóstica más oportunos, confiables y asequibles, debido a que la mortalidad puede alcanzar incluso 80% y la frecuencia de admisión hospitalaria por neumonía por influenza alcanza hasta 18%, con incremento en fechas recientes en nuestro país.²

El diagnóstico definitivo se logra mediante el aislamiento del virus en cultivo celular; sin embargo, esta técnica tiene limitaciones de complejidad técnica y de tiempo para obtener el resultado.⁵ En la actualidad la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha mostrado una capacidad diagnóstica comparable con la del cultivo viral; con la desventaja de su escasa accesibilidad, limitación costo-económica, de disponibilidad y tiempo, por lo que han surgido otras técnicas basadas en inmunoensayos.⁵ Por ejemplo, en el Instituto Politécnico Nacional se desarrolló una prueba diagnóstica basada en PCR a punto final (PCR-IPN) que supone una confiabilidad diagnóstica similar a la de la prueba de PCR en tiempo real, utilizada en el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (PCR-INDRE). Asimismo, también se ha utilizado la prueba rápida de influenza, disponible en la Secretaría de Salud del Distrito Federal, y que consiste en un inmunoensayo básico basado en cromatografía con revelado de anticuerpos (PrP-SSDF).⁵ Debido a la variabilidad potencial en el desempeño diagnóstico de estas pruebas, aún no caracterizadas en un análisis comparativo, este estudio evaluó la capacidad diagnóstica de la PCR-IPN vs PrP-SSDF, en relación con la prueba de PCR-INDRE.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal, analítico, observacional, de evaluación de pruebas diagnósticas en comparación con la prueba de PCR-INDRE, considerada

patrón de referencia en este estudio. Este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética Institucional y está apegado a la normatividad vigente de investigación en salud.

Se incluyeron hombres y mujeres, mayores de 18 años, con diagnóstico de neumonía aguda con sospecha de infección por virus de la influenza con base en las características. La población de estudio se atendió en el Hospital General Ticomán de 2009 a 2014. La información clínico-demográfica se obtuvo del expediente clínico. Las pruebas de PCR-INDRE (PCR en tiempo real), PCR-IPN (PCR punto final) y PrP-SSDF se realizaron en la misma muestra de exudado faríngeo, de acuerdo con técnicas estándar descritas en otras publicaciones.

Se usó estadística descriptiva para los datos clínico-demográficos de la población de estudio. Se determinaron las siguientes pruebas diagnósticas: sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo, negativo y curvas ROC.

RESULTADOS

Se evaluaron 419 expedientes de los que se descartaron 351 por información incompleta. Finalmente se consideró para el análisis la información de 68 casos. Las características demográficas de los pacientes se describen en el Cuadro 1. El 82% de la población estudiada tenía entre 18 y 37 años de edad y 54% de la población eran hombres.

Respecto al tiempo promedio de obtención del reporte, el PrP-SSDF mostró una disponibilidad inmediata, mientras que el resultado de PCR-IPN y PCR-INDRE se recibió en lapsos de 3 y 10 días, respectivamente.

Los determinantes de capacidad diagnóstica de las pruebas PrP-SSDF y PCR-IPN se muestran en el Cuadro 2.

Cuadro 1. Características clínico-demográficas de la población

Variables	Determinación
Edad	30.7±9.71
Sexo masculino, n (%)	37 (54.4)
Obesidad, n (%)	7 (10.2)
Diabetes mellitus, n (%)	5 (7.3)
Hipertensión arterial, n (%)	4 (5.8)
Tabaquismo, n (%)	6 (8.8)
Asma, n (%)	4 (5.8)
EPOC, n (%)	2 (2.9)
Síntoma inicial, n (%)	
Fiebre	53 (77.9)
Tos	14 (20.5)
Disnea	1 (1.4)
Tiempo para el reporte de la prueba (min)	
Prueba rápida	4.25 ± 1.06
Prueba IPN	4,320 ± 1.12
Prueba INDRE	14,400 ± 1.05

Las variables cuantitativas se expresaron mediante media ± desviación estándar y las variables cualitativas, mediante número y porcentaje.

Con la información descrita y diferentes puntos de corte de sensibilidad y especificidad se construyeron curvas ROC para comparación (Figura 1).

Se obtuvo el área bajo la curva ROC (AUROC) para la PCR-IPN 0.92 ± 0.04 (IC95% = 0.84-0.99; $p=0.0001$); PrP-SSDF 0.31 ± 0.07 (IC95% = 0.15-0.46; $p=0.013$). Al comparar ambas áreas bajo la curva se observa una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.000001$).

DISCUSIÓN

El virus de la influenza A se asocia con complicaciones respiratorias severas que pueden llevar

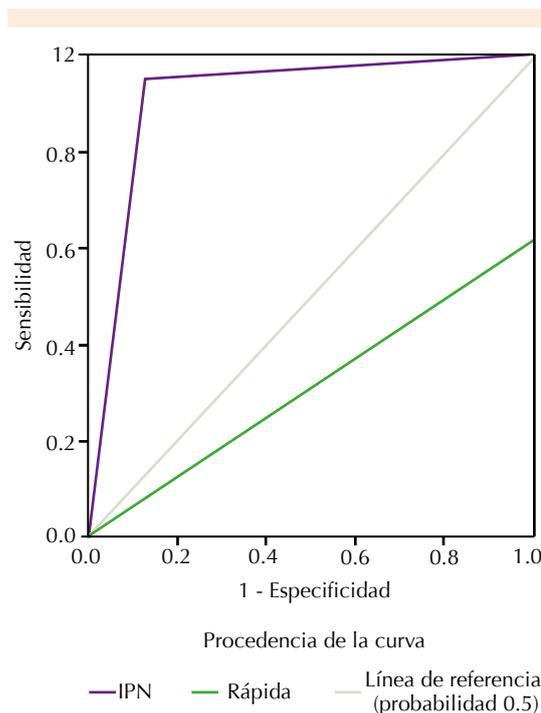


Figura 1. Curva ROC correspondiente a PCR-IPN (morado) y a PrP-SSDF (verde).

a un desenlace fatal, en el que la identificación temprana y el tratamiento oportuno pueden ser decisivos. Por lo anterior, tener una prueba con capacidad diagnóstica adecuada permite al clínico tomar mejores decisiones, reducir las complicaciones de la enfermedad y evitar la administración indiscriminada de antibióticos. De acuerdo con estadísticas oficiales, las infecciones respiratorias de las principales causas de morbilidad entre la población mexicana.² Sin embargo, las técnicas disponibles para

Cuadro 2. Comparación de pruebas diagnósticas

Variable	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	IC 95%	AUROC (p)
PrP-SSDF	0.43	0.90	0.87	0.85	0.15 - 0.45	0.0130
PCR-IPN	0.95	0.90	0.80	0.98	0.83 - 0.99	0.0001

PrP-SSDF: prueba rápida institucional; PCR-IPN: prueba de reacción en cadena de polimerasa del Instituto Politécnico Nacional; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; IC 95%: intervalo de confianza 95%; AUROC: área bajo la curva de característica operativa del observador.



el diagnóstico de virus respiratorios difieren en el tiempo de obtención. Por ejemplo, este estudio mostró que la prueba PrP-SSDF tuvo disponibilidad inmediata en comparación con las demás pruebas; sin embargo, esta ventaja debe tomarse con reserva dada la variabilidad de capacidad diagnóstica encontrada posteriormente. En este sentido, si se considera el resultado de la prueba de PCR-INDRE como el patrón de referencia, la prueba PCR-IPN obtuvo la mejor sensibilidad y especificidad (0.95 y 0.98, respectivamente), mientras que sus valores predictivos comprobaron su alta eficacia en el diagnóstico de influenza. Al comparar las áreas bajo la curva de la PCR-IPN vs PrP-SSDF, se encontró un desempeño diagnóstico incluso tres veces mejor a favor del PCR-IPN. Dicho de otro modo, el uso de la PrP-SSDF podría subdiagnosticar los casos, porque incluso dos tercios de pacientes identificados con la prueba PCR-IPN no se detectarían por la prueba PrP-SSDF. Esto sugiere que la interpretación de esta prueba PrP-SSDF debe tomarse con reserva y darle más valor a un resultado positivo.

CONCLUSIÓN

Con base en los resultados de este estudio, la prueba de PCR-IPN tiene un desempeño diagnóstico más adecuado que la PrP-SSDF, con tiempo de disponibilidad de resultados no inmediato, pero razonable. Se sugiere como una alternativa diagnóstica asequible y valiosa.

REFERENCIAS

1. Noyola DE, Clark B, O'Donnell FT, Atmar RL, et al. Comparison of a new neuraminidase detection assay with an enzyme immunoassay, immunofluorescence, and culture for rapid detection of influenza A and B viruses in nasal wash specimens. *J Clin Microbiol* 2000;38:1161-1165.
2. Secretaría de Salud (SSA). Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza. México, 2006.
3. Miller MA, Viboud C, Balinska M, Simons L. The signature features of influenza pandemics – Implications for policy. *N Engl J Med* 2009;360:2595.
4. Tothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. *Am J Med* 2008;121(4):258-64.
5. Fouchier RAM, Bestebroer TM, Herfst S, Van Der Kemp L, et al. Detection of influenza A viruses from different species by PCR amplification of conserved sequences in the matrix gene. *J Clin Microbiol* 2000;38:4096-4101.

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.



Asociación entre colapso del cuidador y pronóstico de pacientes geriátricos hospitalizados en el servicio de Medicina Interna

Nadia Monserrat Muñoz-Campos¹
José Juan Lozano-Nuevo²
Saúl Huerta-Ramírez³
Roberto Carlos Escobedo-de la Cruz¹
Pablo Torres-Reyes⁴
Javier Loaiza-Félix¹

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Titular del curso de Medicina Interna.

³ Adscrito al servicio de Medicina Interna.

⁴ Residente de segundo año de Medicina Interna.
Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

RESUMEN

Antecedentes: el concepto de “sobrecarga” indica agotamiento mental y ansiedad frente al cuidado del paciente geriátrico con discapacidad; se relaciona con dificultades en la salud física, debido a la acumulación de estresores frente a los que el cuidador se encuentra desprovisto de estrategias adecuadas para afrontarlas y adaptarse a la situación. La sobrecarga del cuidador primario se vincula con el pronóstico de pacientes geriátricos en hospitalización.

Objetivo: determinar la influencia del colapso del cuidador en el pronóstico de pacientes geriátricos hospitalizados en el servicio de Medicina Interna.

Material y métodos: estudio de casos y controles, concentrado en una cohorte. Se analizaron dos grupos de 60 pacientes, adultos mayores hospitalizados, con síndrome de sobrecarga del cuidador primario (CSSC) y sin sobrecarga del cuidador primario (SSSC). Se aplicó un cuestionario al ingreso del paciente, conformado por la prueba de Zarit, Barthel y Karnofsky, y se recopilaron los datos generales del mismo y de su cuidador. Se utilizó la prueba exacta de Fisher para determinar la relación entre colapso del cuidador y mortalidad, y para estimar la asociación entre colapso y tres posibles desenlaces: 1) egreso antes de 7 días, 2) egreso después de 7 días, o 3) fallecimiento durante la hospitalización. Se consideró con significación estadística la $p \leq 0.05$.

Resultados: en el grupo CSSC se registraron 33 (55%) mujeres y 27 (45%) hombres, y en el SSSC 20 (33.3%) mujeres y 40 (66.7%) hombres. Se encontró asociación entre CSSC y la probabilidad de defunción durante la hospitalización: CSSC de 35 vs 8.3% del SSSC ($p=0.001$). En relación con el desenlace y los subgrupos de estudio se encontró que en el grupo SSSC hubo 13.3% egresos antes de la primera semana, 47% después de la primera semana y 8.3% de mortalidad. En el grupo con colapso leve: 2.7% de los pacientes egresaron antes de 7 días, 88.9% después de ese tiempo y se registró una mortalidad de 8.3%. Finalmente, en el grupo con colapso severo no se registraron egresos antes de la primera semana de hospitalización, sólo 25% egresó después de 7 días de estancia hospitalaria y 75% falleció. Se encontró que la escolaridad menor a primaria completa en el paciente es un factor protector ($p=0.008$, RM: 0.32, IC: 0.12-0.81).

Conclusiones: existe relación entre síndrome de sobrecarga del cuidador primario y mayor mortalidad del paciente geriátrico.

Palabras clave: pacientes geriátricos, sobrecarga del cuidador primario, mortalidad, pronóstico.

Recibido: 27 de abril 2015

Aceptado: 12 de julio 2015

Correspondencia

Dra. Nadia Monserrat Muñoz Campos
Cauhtémoc 94
07520 México, DF.
m.on26@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Muñoz-Campos NM, Lozano-Nuevo JJ, Huerta-Ramírez S, Escobedo-de la Cruz RC, Torres-Reyes P, Loaiza-Félix J. Asociación entre colapso del cuidador y pronóstico de pacientes geriátricos hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna. Med Int Méx 2015;31:528-535.



Association between caregiver burden collapse and prognosis of elderly patients hospitalized in the Internal Medicine service

ABSTRACT

Background: The aging process is characterized by favoring the presence of chronic and degenerative diseases that cause disability. Mexico is no exception, the National Population and Housing (CONAPO) mentions that in 2000 lived in Mexico 6.9 million people over 60 years, equivalent to a rate of 7%; furthermore, in their estimation, disability increases with age, appearing around 5% in adults 60-64 years and affects more than 15% of those over 70 years. The concept of overload indicates mental exhaustion and anxiety about the care of the disabled elderly is associated with difficulties in physical health due to an accumulation of stressors compared to the caregiver is devoid of adequate coping and adapting strategies to the situation. The presence of primary caregiver overload is reflected in the prognosis of elderly patients in hospital.

Objective: To determine how the presence influences collapse of the caregiver in the prognosis of elderly patients hospitalized in Internal Medicine.

Material and Methods: Study design: Cases and controls nested in a cohort. A sample of 60 patients per group (men and women) in hospitalized geriatric patients with primary caregiver overload (CSSC) without overloading the primary caregiver (SSSC) syndrome was analyzed. A questionnaire consisting patient admission test Zarit, Barthel and Karnofsky was applied, and the general data of both patient and caregiver were collected. Statistical analysis: Fisher's exact test was used to determine relationship between caregiver collapse and mortality, as well as the relationship between collapse and the three outcomes: graduation within 7 days to 7 days post discharge or death during hospitalization. We considered statistical significance $p \leq 0.05$.

Results: 60 patients were reviewed by Group: In the CSSC group were 33 female patients (55%) and 27 (45%) males; SSSC group in 20 (33.3%) females and 40 males (66.7%). Association between CSSC and the probability of death during hospitalization was found; in the CSSC group of 35% and 8.33% in the SSSC group with $p = 0.001$. In relation to the outcome and subgroups of the study found that the SSSC group was 13.3% less than one week expenses, 47% higher than one week and 8.3% mortality. In the group with mild collapse 2.78% of patients were discharged within 7 days, 88.9% higher than this time and mortality of 8.33%. Finally in the group with severe collapse was no lower expenditures than a week, only 25% studying here this past week and remaining 75% died. Was analyzed as a risk factor for both schooling collapse of the patient as the primary caregiver, finding that less than complete primary schooling patient is a protective factor with ($p=0.008$, OR: 0.32, CI: 0.12-0.81).

Conclusions: We conclude that there is a relationship between the presence of primary caregiver overload and increased mortality syndrome.

Key words: Primary caregiver overload, mortality, prognosis.

ANTECEDENTES

El proceso de envejecimiento se caracteriza por favorecer la manifestación de enfermedades crónico-degenerativas que provocan discapacidad. México no es la excepción, el Consejo Nacional de Población y Vivienda (CONAPO) menciona que en el año 2000 vivían 6.9 millones de personas mayores de 60 años, que equivale a 7% de la población total; además, según sus estimaciones, la discapacidad se incrementa con la edad, que ocurre en 5% de los adultos de 60 a 64 años y alcanza más de 15% en los mayores de 70 años.

En México, de acuerdo con las cifras del INEGI, la esperanza de vida en 1930 era cercana a los 34 años, en el 2000 aumentó a 75 y se mantuvo así hasta 2009. Esto se relaciona con mayor atención médica y cuidados personales de modo permanente. La información obtenida del primer Estudio Nacional de Salud y Envejecimiento en México identificó que las personas mayores de 60 años de edad, con dependencia de alguna persona, padecían mayor número de enfermedades crónicas: hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, osteoartrosis, deficiencia auditiva y visual concomitante con síntomas depresivos y de deterioro cognitivo.

Se estima que 1% de la población mayor de 65 años de edad se encuentra totalmente inmovilizada, 6% padece severas limitaciones para las actividades básicas de la vida diaria y hasta 10% padece incapacidad moderada. Esos porcentajes se incrementan considerablemente al analizar la población mayor de 80 años de edad.

La consecuencia inevitable de estos hechos es el aumento del consumo de recursos sanitarios y sociales por las personas de edad más avanzada, que representa una verdadera "geriatriización de la medicina".

El cuidado de los adultos mayores de 65 años recae, por lo general, en la familia. Ésta provee de asistencia instrumental, financiera y emocional, y tiene función preponderante en la toma de decisiones. La estructura familiar es común en México y Estados Unidos. Esta solidaridad nace de valores culturales añejos, como el amor, la convivencia, paciencia, tolerancia y de la conciencia de grupo que busca el bienestar de sus integrantes. Esta última se intensifica cuando alguno de sus miembros sufre alguna incapacidad temporal o permanente.

El concepto de "sobrecarga" indica agotamiento mental y ansiedad frente al cuidado del paciente geriátrico con discapacidad. También se relaciona con dificultades en la salud física, debido a la acumulación de estresores a los que el cuidador se encuentra desprovisto de estrategias adecuadas de afrontamiento para adaptarse a la situación. La sobrecarga del cuidador primario se refleja, entonces, en el pronóstico de pacientes geriátricos en hospitalización.

En 1985 Zarit y Orr redujeron de 29 a 22 *Items* la prueba de sobrecarga. Esa revisión fue validada por Martín y Salvado en 1996, en el Hospital Virgen del Camino (California, Estados Unidos), y en 1998 por Montori y su grupo (residentes en la zona urbana de Madrid).

Este instrumento es una prueba psicométrica de calificación objetiva que evalúa la presencia o ausencia de sobrecarga medida en grados. A cada respuesta se le asigna una puntuación de 0 a 5 y al final se suma el total de los mismos. De acuerdo con éstos se designa: 1) ausencia de sobrecarga (≤ 46 puntos), 2) sobrecarga ligera (47-55 puntos) y 3) sobrecarga intensa (≥ 56 puntos). Esta prueba tiene sensibilidad de 100%, especificidad de 90.5%, valor predictivo positivo de 95.4% y valor predictivo negativo de 100% para determinar la sobrecarga del cuidador.



En el año 2008 se realizó un estudio para validar el examen de Zarit en nuestro medio y concluyeron su buena consistencia interna y validez, considerándolo confiable para evaluar la carga del cuidador de pacientes con enfermedades crónico-degenerativas.

Algunos estudios señalan la relación entre el colapso del cuidador primario y el grado de deterioro cognitivo del paciente que requiere cuidado; sin embargo, no se ha establecido su relación (asociación o correlación) entre las variables de colapso del cuidador (leve o severa) y el pronóstico durante la hospitalización, que sería de gran utilidad porque el colapso del cuidador puede establecer una posible causalidad y determinar el pronóstico en función de su graduación.

El objetivo de este estudio es determinar la influencia del colapso del cuidador en el pronóstico de pacientes geriátricos hospitalizados en el servicio de Medicina Interna.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de casos y controles concentrado en una cohorte, efectuado entre agosto y diciembre de 2014, en el servicio de Medicina Interna del Hospital General de Xoco, SSA.

Se les planteó el ingreso al estudio, explicándoles los procedimientos a realizar. Una vez que aceptaron participar se les entregó el consentimiento informado (basado en la declaración de Helsinki y en la Ley General de Salud). A continuación, a todos los pacientes se les aplicó un cuestionario conformado por datos generales del paciente y el cuidador primario, y de las escalas de Barthel, Karnofsky y Zarit. Se formaron dos grupos de 60 pacientes: a) SSSC (sin síndrome de sobrecarga del cuidador primario) y b) CSSC (con síndrome de sobrecarga del cuidador primario leve o severa, según la escala graduada de Zarit). Se

realizó el seguimiento durante la hospitalización y se evaluarán 3 probables desenlaces: 1) egreso antes de 7 días, 2) egreso después de 7 días, y 3) fallecimiento durante la hospitalización

Los criterios de inclusión fueron: pacientes de 65 años o mayores, quienes tuvieran un cuidador primario, de uno u otro género; y los criterios de exclusión: pacientes que se negaron a continuar en el estudio y quienes no contestaron el cuestionario completo.

Se utilizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y dispersión para las características demográficas y las variables del estudio; análisis de asociación mediante χ^2 y U de Mann-Whitney (variables de distribución no paramétrica), y la prueba exacta de Fisher. Se calcularon el riesgo relativo e intervalos de confianza. Todos los cálculos se realizaron manualmente y se comprobaron con el programa STATA 11.0. Se consideró estadísticamente significativa la $p \leq 0.05$.

Para calcular el tamaño de muestra se utilizó la siguiente fórmula:

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

n = tamaño de la muestra

P1: proporción del grupo 1 = 14%

P2: proporción del grupo 2 = 35%

Z α = 1.96, IC: 95% y α = 0.05

Z β = 0.84, con poder estadístico de 80% y error β de 20%

Sustitución:

$n = (1.96 + 0.86)^2 * [14(1-14) + 35(1-35)] / (14-35)^2$

n=62 (redondeado a 60 pacientes).

RESULTADOS

Se asignaron 60 pacientes por grupo. En el grupo con síndrome de sobrecarga (colapso) del cuidador primario se registraron 33 (55%) mujeres y 27 (45%) hombres, y en el grupo SSSC: sin síndrome de sobrecarga (con colapso) 20 (33.3%) mujeres y 40 (66.7%) hombres. En cuanto a la edad: en el grupo CSSC se encontró una mediana de 81 (DE: 72.5-89.5; percentil 75/25) *versus* 71 (66.5-82) del grupo SSSC. En la variable de parentesco, en el grupo CSSC 12 (20%) eran familiares indirectos y 48 (80%) directos, mientras que en el grupo SSSC 18 (30%) fueron familiares indirectos y 42 (70%) directos. En el rubro de escolaridad del paciente, en el grupo SSSC 50 (83.33%) estudiaron pocos grados, incluso completó la primaria y 10 (16.67%) estudiaron la primaria completa y poco más, y en el grupo CSSC 37 (61.67%) estudió pocos grados, incluso completó la primaria y 23 (38.33%) finalizaron la primaria e hizo poco más. Respecto a la escolaridad del cuidador se encontró que 31 (51.67%) estudiaron pocos grados, incluso completó la primaria y 29 (48.33%) realizaron la primaria completa y poco más. (Cuadro 1)

Se encontró asociación entre colapso del cuidador y la posibilidad de defunción durante el internamiento: grupo CSSC de 35 vs 8.33% del grupo SSSC (p=0.001).

En cuanto al tiempo de estancia hospitalaria se observaron 11 (8-14) días en el grupo SSSC y 13 (11-17.5) en el CSSC (p=0.001); al comparar el tiempo de quien requiere cuidado y colapso del cuidador se observó que los pacientes del grupo CSSC tuvieron un tiempo aproximado de 28.5 (15-45) *versus* 20.5 (8.5-39.5) meses del SSSC (p=0.46)

Respecto a la asociación entre índices de funcionalidad y colapso del cuidador no encontramos significación estadística al evaluar si el paciente

Cuadro 1. Características demográficas

Variable	Sin colapso N=60	Con colapso N=60	P
Edad (mediana) (p 25-75)	81 (72.5-89.5)	71 (66.5-82)	0.001*
Edad del cuidador	52.96	48.46	0.057
Género del paciente			
Hombres	20 (33.3%)	27 (45%)	0.19
Mujeres	40 (66.7%)	33 (55%)	
Género del cuidador			
Hombres	18 (30%)	12 (20%)	0.2
Mujeres	42 (70%)	48 (80%)	
Parentesco			
Indirecto	18 (30%)	12 (20%)	0.2
Directo	42 (70%)	48 (80%)	
Escolaridad del paciente			
Menos de primaria completa	50 (83.33%)	37 (61.67%)	0.008
Más de primaria completa	10 (16.67%)	23 (38.33%)	
Escolaridad del cuidador			
Menos de primaria completa	6 (10%)	31 (51.67%)	0.01x
Mas de primaria completa	54 (90%)	29 (48.33%)	

es dependiente o no, según la escala de Barthel (p=0.25) o Karnofsky (p=0.28). (Cuadro 2)

En lo que a desenlace y subgrupos del estudio respecta, se encontró que en el grupo SSSC hubo 13.3% de egresos antes de la primera semana, 47% después de la primera semana y 8.3% de mortalidad. En el grupo CSSC leve, 2.78% de los pacientes egresó antes de 7 días y 88.9% después de ese tiempo, y se registró 8.33% de mortalidad. Finalmente, en el grupo CSSC severo no se registraron egresos antes de la primera semana, sólo 25% egresó después de la primera semana y 75% falleció (Cuadro 3)

Entre de los factores de riesgo para colapso se analizó la escolaridad del paciente y del cui-

**Cuadro 2.** Variables del estudio y su relación con el colapso

Variable	Sin colapso N=60	Con colapso N=60	P
Defunción			
Sí	5 (8.33%)	21 (35%)	0.001**
No	55 (91.67%)	39 (65%)	
Tiempo de cuidado (meses)* (mediana)	20.5 (8.5-39.5)	28.5 (15-45)	0.046***
Días de estancia hospitalaria (mediana y percentil)	11 (8-14)	13 (11-17.5)	0.001***
Karnofsky			
Dependiente	12 (20%)	17 (28.33%)	0.28**
Independiente	48 (80%)	43 (71.67%)	
Barthel			
Dependiente	35 (58.33%)	41 (68.33%)	0.25*
Independiente	25 (41.67%)	19 (31.67%)	
Parentesco			
Directo	41 (68.33%)	44 (73.33%)	0.54
Indirecto	19 (31.67%)	16 (26.67%)	

*Prueba exacta de Fisher; ** χ^2 ; ***U de Mann-Whitney

Cuadro 3. Relación entre colapso y desenlace de la hospitalización

	Sin colapso	Colapso leve	Colapso severo	P
Egreso menor a una semana	8 (13.3%)	1 (2.78%)	0	0.001*
Egreso mayor a una semana	47 (78.3%)	32 (88.89%)	6 (25%)	
Defunción	5 (8.33%)	3 (8.33%)	18 (75%)	

*Prueba exacta de Fisher

dador primario, y se encontró que quienes no completaron sus estudios de primaria tienen un factor estadístico protector para mortalidad ($p=0.008$, $RM=0.32$ e $IC=0.12-0.81$). En la escolaridad del cuidador quienes completaron la primaria y estudiaron un poco más, tienen 9.6 veces más riesgo de empeorar el pronóstico de supervivencia ($p=0.001$, $RM=9.6$ e $IC=3.37-30.93$) (Cuadro 4).

DISCUSIÓN

Algunas características sociodemográficas de este estudio coinciden con otros ensayos nacionales e internacionales, es decir, los cuidadores del sexo femenino, en su mayoría familiares directos, tienen escolaridad mayor a primaria completa.

La edad de los cuidadores fue de 48 años en el grupo con colapso y 53 años en el grupo sin colapso, similar al ensayo de Islas; sin embargo, otros estudios señalan mayor edad, entre 57 y 59 años.

En relación con el tiempo de ejercer la función de cuidador se observó que a mayor tiempo de realizar esta actividad, hay mayor sobrecarga en los cuidadores ($p=0.046$); situación similar a otros estudios, donde evalúan las horas que ejercen como cuidadores y encontraron que mientras más horas realizan dicha función, tienen peor estado de salud mental.

En cuanto a sobrecarga en nuestro estudio identificamos que el grado severo aparece en 40% de los cuidadores, cifra similar a otras investigaciones; sin embargo, López encontró 66.4% de su población, y Rivera y Mora sólo reportaron 25% de los cuidadores. Este dato puede deberse a la variación de pacientes cuidados en cada estudio, grado de dependencia física o deterioro cognitivo, además de las redes de apoyo por familiares y sociales que pueden tener algunos cuidadores.

En cuanto a la asociación entre grado de colapso y desenlace, en el grupo SSSC (sin colapso) hubo 13.3% de egresos antes de la primera semana, 47% después de ésta y 8.3% de mortalidad. En el grupo CSSC (con colapso) leve 2.78% de los pacientes egresó antes de 7 días, 88.9% después de este tiempo y 8.33% falleció. Este resultado es paradójico y, por ende, interesante, pues a menor nivel educativo del paciente y el cuidador, sobrecarga; sin embargo, en el estudio aquí realizado observamos que la escolaridad del

Cuadro 4. Factores de riesgo para colapso

Variable	Sin colapso N=60	Con colapso N=60	p	RM	IC
Escolaridad del paciente					
Menos de primaria completa	50 (83.33%)	37 (61.67)	0.008*	.32	(.12-.81)
Más de primaria completa	10 (16.67)	23 (38.33%)			
Escolaridad del cuidador					
Menos de primaria completa	6 (10%)	29 (48.33)	0.001*	9.6	(3.37-30.93)
Más de primaria completa	54 (90)	31 (51.67)			

* χ^2

paciente que no completó la primaria representa un factor protector para mortalidad. En el caso del cuidador, la escolaridad mayor a primaria completa representa 9.6 veces más riesgo de empeorar el pronóstico de supervivencia.

Finalmente en el grupo CSSC severo no hubo egresos antes de cumplir 7 días de estancia hospitalaria, únicamente 25% egresó después de ese tiempo y 75% falleció.

CONCLUSIONES

Los pacientes con mayor riesgo de mortalidad son quienes sufren colapso severo. Es importante realizar programas para evaluar y dar seguimiento al estado de salud del cuidador primario, con la finalidad de evitar complicaciones u otras enfermedades en el paciente geriátrico; además, deberá intercambiarse al cuidador antes de 28 meses, para asegurar mayor calidad en el cuidado del paciente geriátrico.

Al implementar estrategias que ayuden a orientar a los cuidadores en el cuidado del paciente geriátrico y realizar evaluaciones rutinarias en la consulta externa para detectar de manera temprana el síndrome de sobrecarga del cuidador, tendrá como consecuencia alargar el tiempo de aparición o incremento de severidad del mismo, lo que podrá reflejarse en la salud a corto y largo plazo del paciente geriátrico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. [en línea]. Dirección URL: <<http://www.inegi.org.mx/sistemas/sisept/Default.aspx?t=mdemo56&s=est&c=23600>>.
2. Ham-Chande R. Diagnóstico socio-demográfico del envejecimiento en México. ENSANUT 2006, 141-155
3. Hazzard WR, Andres R, Bierman EL, Blass JP. Principles of geriatric medicine. 1st ed. Nueva York: McGraw Hill, 1990.
4. Guillén-Llera F, Bravo-Fernández de Araoz G. Patología del envejecimiento. Indicadores de salud. En: Salgado Alba A, Guillén Llera F, Ruipérez I, editores. Manual de geriatría. 3^a ed. Barcelona: Masson, 2003;77-88.
5. Segura-Domínguez N, Gómez-Carballo R, Gil-Paredes E, Zais-Cantero C, Cordero-Guevara J. El Anciano dependiente y el desgaste físico y psíquico de su cuidador. Rev Esp Geriatr Gerontol 2006;41(S1):15-20.
6. Saiz-Ladera GM, Bordallo-Huidobro JR, García-Pascual JN. El cuidador como paciente. FMC 2008;15(7):418-26.
7. Dorantes-Mendoza G, Ávila-Funes JA, Mejía-Arango S, Gutiérrez-Robledo LM. Factores asociados con la dependencia funcional en los adultos mayores: un análisis secundario del Estudio Nacional sobre Salud y Envejecimiento en México, 2001. Pan Am J Public Health 2007;22(1):1-10.
8. Dueñas E, Martínez MA, Morales B, Muñoz C, Viáfara AS, Herrera JA. Síndrome del cuidador de adultos mayores discapacitados y sus implicaciones psicosociales. Colombia Médica 2006;37:31-38
9. Olivera-Cañadas G, López-Romero A, Martín-Muñoz C. Ley de Dependencia. Rev Soc Madril Med Fam Comunit 2007;9:5-11.
10. Fernández-Ortega MA. El impacto de la enfermedad en la familia. Rev Fac Med UNAM 2005;47(6):251-254.
11. Anderson CS, Linto J. A population-based assessment of the impact and burden of caregiving for long-term stroke survivors. Stroke 1995;26:843-849.
12. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of impaired elderly: correlates of feelings of burden. Gerontologist 1980;20:649-55.



13. Mar J, Arrospeide A, Begiristain JM, Larrañaga I, Zans-Guinea A, Quemada I. Calidad de vida y sobrecarga de los cuidadores de pacientes con daño cerebral adquirido. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2011;46(4):200-205.
14. Hayo-Breinbauer K, Vásquez VH, Mayanz SS, Guerra C, Millán KT. Validación en Chile de la escala de sobrecarga del cuidador de Zarit en sus versiones original y abreviada. *Rev Méd Chile* 2009;137:657-665
15. Gort AM, Mingot M, Gómez X, Soler T, Torres G, Sacristán O, et al. Use of the Zarit scale for assessing caregiver burden and collapse in caregiving at home in dementias. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:957-62.
16. Pérez A, García L, Rodríguez E, Lozada A, et al. Función familiar y salud mental del cuidador de familiares con dependencia. *Aten Primaria* 2009;41(11):621-628.
17. Buzzini M y Col. Validación del índice de Barthel. *Bol Depart Doc Invest IREP* 2002;6(1):9-12.
18. Alcalde-Gutiérrez I. Fiabilidad test-retest de la escala de Kurtzke y validez concurrente con el índice de Barthel. *Cuestiones de fisioterapia: Rev Univ Infor Invest Fisioterap* 2013;42(1):38-46.
19. Martínez-Martín P, Fernández-Mayoralas G, Frades-Payo BB y col. Validación de la escala de independencia funcional. *Gac Sanit* 2009;23(1):49-54.
20. Domínguez-Sosa G, Zavala-González MA, De la Cruz-Méndez DC, Ramírez-Ramírez MO. Síndrome de sobrecarga de cuidadores primarios de adultos mayores de Cárdenas, Tabasco México. Enero a mayo de 2008. *Med UIS* 2010;23(1):28-37.



Índice tobillo-brazo en la identificación de aterogénesis subclínica en pacientes con insuficiencia hepática crónica

Roberto Carlos Escobedo-de la Cruz¹
Juan Antonio Suárez-Cuenca²
Saúl Huerta-Ramírez³
Leticia Rodríguez-López³
Nadia Monserrat Muñoz-Campos¹
Oscar Gallegos-Hernández¹

¹ Residente de 4° año de Medicina Interna. Hospital General Ticomán. Secretaría de Salud del Distrito Federal.

² Adscrito al Servicio de Medicina Interna. Hospital General Xoco, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

³ Adscrito al Servicio de Medicina Interna. Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

RESUMEN

Antecedentes: en pacientes con enfermedad hepática crónica existe una tendencia proaterogénica. El grosor de la íntima media carotídea por *Doppler* es útil para establecer el diagnóstico oportuno de aterogénesis subclínica, que se correlaciona con factores de riesgo cardiovascular.

Objetivo: evaluar la relación entre aterogénesis subclínica e índice tobillo-brazo (ITB) en pacientes con enfermedad hepática crónica.

Material y métodos: estudio de casos y controles, transversal, prolectivo, analítico y observacional efectuado en pacientes con enfermedad hepática crónica, quienes se atendieron en el servicio de Medicina Interna del Hospital General de Xoco, durante marzo de 2014 y febrero de 2015. Se midieron el índice tobillo-brazo y el grosor de la íntima media carotídea por métodos convencionales. La muestra se dividió en dos grupos de acuerdo con la determinación del grosor de la íntima media carotídea (igual o menor de 0.05 cm o mayor de 0.05 cm). Se comparó mediante diferencia de promedios, análisis de riesgo (razón de momios) y estandarización por variables de interacción potencial (regresión logística).

Resultados: se registraron 60 pacientes: 53 (88%) hombres y 7 (12%) mujeres, con edad promedio de 47 años. La media del índice tobillo-brazo fue de 1.012 ± 0.144 en pacientes con grosor de la íntima media carotídea >0.05 cm. El índice tobillo-brazo <0.9 se asoció con riesgo de grosor de la íntima media carotídea, con $RM=12.42$; IC 95% 1.46-105.7, $p=0.012$. Dicha asociación se modificó al integrar variables de interacción potencial en el análisis de regresión logística, principalmente con elevada concentración de ácido úrico (>5.2 mg/dL) $RM: 5.3$ (IC 95%, 1.28-22.09), velocidad de sedimentación globular (>20 seg) $RM: 6.9$ (IC 95%, 1.68-28.9) y edad mayor de 50 años; $RM: 7.1$; (IC 95%, 1.10-47.03).

Conclusiones: el índice tobillo-brazo menor de 0.9 aumenta 10 veces el riesgo de aterogénesis subclínica avanzada (CIMT >0.05 cm). Esto sugiere la utilidad del índice como marcador no invasivo de aterogénesis subclínica y, posiblemente, de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad hepática crónica.

Palabras clave: aterogénesis subclínica, enfermedad hepática crónica, índice tobillo-brazo, grosor de la íntima media carotídea.

Recibido: 27 de abril 2015

Aceptado: 15 de julio 2015

Correspondencia

Dr. Roberto Carlos Escobedo de la Cruz
Zapotecos 5
06800, México, DF.
rcec84@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Escobedo-de la Cruz RC, Suárez-Cuenca JA, Huerta-Ramírez S, Rodríguez-López L, Muñoz-Campos NM, Gallegos-Hernández O. Índice tobillo-brazo en la identificación de aterogénesis subclínica en pacientes con insuficiencia hepática crónica. Med Int Méx 2015;31:536-541.



Ankle-arm index to identify subclinical atherogenesis in patients with chronic liver disease

ABSTRACT

Background: There is a pro-atherogenic trend in patients with chronic liver disease (CLD). The carotid intima media thickness (CIMT) by Doppler is useful for early diagnosis of subclinical atherogenesis, which correlates with cardiovascular risk factors. This study assessed the relation between subclinical atherogenesis and ankle to brachial index (ABI) in patients with CLD.

Material and methods: CLD patients attending to Internal Medicine, General Hospital of Xoco from March 2014 to February 2015 were included. ABI and CIMT were measured by conventional methods. The sample was divided into two groups according to the determination of CIMT (CIMT \leq 0.05cm and CIMT $>$ 0.05cm). The results were compared using mean difference, risk analysis (odds ratio), and standardization for variables of potential interaction (logistic regression).

Results: Sixty patients, 53 (88.3%) males and 7 (11.6%) females, mean age 47 years-old were recruited. The ABI mean was 1.012 ± 0.144 in the group of CIMT $>$ 0.05. The ABI $<$ 0.9 was associated with CIMT risk OR = 12.42; 95% CI 1.46 - 105.7, $p = 0.012$. This association was modified when variables of potential interaction were added to the logistic regression, mainly uric acid ($>$ 5.2mg/dl) OR 5.3 (95% CI, 1.28-22.09), VSG ($>$ 20sec) OR 6.9 (95% CI, 1.68-28.9), age $>$ 50 years-old OR 7.1 (95% CI, 1.10-47.03).

Conclusions: We found that ABI $<$ 0.9 increased by 10 times the risk of advanced subclinical atherogenesis (CIMT $>$ 0.05cm). This suggests the value of ABI as a non-invasive marker of subclinical atherogenesis and possibly also for cardiovascular events in patients with CLD.

Key words: Subclinical atherogenesis, chronic liver disease, ankle-brachial index, carotid intima media thickness.

ANTECEDENTES

La insuficiencia hepática es una enfermedad común en nuestro país, representa la tercera causa de mortalidad. La causa principal es el consumo de alcohol, seguida de la infección por el virus de hepatitis B y C. Se estima que la prevalencia es de 100,000 a 200,000 pacientes cirróticos en México.¹

Los cambios morfológicos producidos en el hígado, como consecuencia de la cirrosis hepática, resultan en aumento de la resistencia vascular intrahepática e hipertensión portal; sin embargo, no representan el único factor determinante de esta última.^{2,3} Kowalski y Abelmann documentaron, por primera vez, la circulación hiperdinámica en pacientes con enfermedad hepática avanzada, hace casi 50 años. Este síndrome se distinguía

por vasodilatación arterial, con disminución de la presión arterial, aumento del gasto cardiaco y del flujo sanguíneo local. Desde entonces sigue siendo motivo de estudio la patogenia y las repercusiones clínicas de la vasodilatación arterial crónica en los pacientes cirróticos.⁴

En la actualidad, la disfunción endotelial es una de las primeras manifestaciones de enfermedad vascular y aterosclerosis. En las últimas décadas se ha demostrado que los factores de riesgo cardiovascular conocidos (colesterol LDL, tabaquismo, diabetes, hipertensión, etc) producen disfunción endotelial; sin embargo, existen otros factores emergentes asociados que se encuentran en investigación (radicales libres de oxígeno, homocisteína, infecciones, esteatosis hepática).^{5,6}

Diversos estudios longitudinales han demostrado que la enfermedad arterial periférica es un marcador de aterosclerosis sistémica relacionado con riesgo independiente de mortalidad (3 a 6 veces más alto), por causas cardiovasculares.⁷⁻⁹ La enfermedad arterial periférica no suele provocar síntomas y algunas veces es infradiagnosticada. La prueba del índice tobillo-brazo es un método económico, sencillo y eficaz para el diagnóstico de dicha enfermedad. Existe una tendencia proaterogénica en pacientes con insuficiencia hepática.¹⁰⁻¹² La evaluación de aterosclerosis carotídea por ultrasonido, con la medición del grosor de la íntima media carotídea, es una técnica útil para el diagnóstico temprano de aterosclerosis subclínica. Su valoración se correlaciona significativamente con los factores de riesgo cardiovascular clásicos y emergentes.¹³⁻¹⁵

El objetivo de este estudio es evaluar la relación entre aterogénesis subclínica medida por el grosor de la íntima media carotídea (>0.05 cm) en pacientes mexicanos con insuficiencia hepática crónica, además de explorar métodos cada vez más sencillos y accesibles, como el índice tobillo-brazo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de casos y controles, transversal, prolectivo, analítico y observacional efectuado en pacientes atendidos en el servicio de Medicina Interna del Hospital General de Xoco, entre marzo de 2014 y febrero de 2015. La muestra incluyó pacientes de 18 a 85 años de edad, con diagnóstico de insuficiencia hepática crónica, según la escala de Child-Pugh Turcotte. Se excluyeron los pacientes que recibían tratamiento con corticoesteroides, medicamentos potencialmente hepatotóxicos o que modificaran la respuesta endotelial, quienes mostraran datos de inestabilidad hemodinámica, sangrado digestivo activo, enfermedad renal crónica o con factores de riesgo cardiovascular significativo previo. Después de firmar el consentimiento informado se realizó la anamnesis y se obtuvieron muestras sanguíneas; se midió el índice tobillo-brazo (ITB) y el grosor de la íntima media carotídea (CIMT) por métodos convencionales. El protocolo cumplió con los criterios de la Declaración de Helsinki y se apegó a las normas oficiales vigentes, además de la aprobación del Comité de Ética e Investigación institucional.

Los datos se analizaron con estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y dispersión para las características clínico-demográficas. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución de las variables, según su normalidad. La diferencia de promedios se analizó con T de Student o prueba exacta de Fisher, además del análisis de riesgo (razón de momios) y la estandarización de resultados por variables de interacción potencial (regresión logística). Se utilizó el programa de cómputo *Graph-Pad-prisma* v5 e IBM SPSS statistics versión 20. Se consideró estadísticamente significativa la $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se registraron 60 pacientes: 53 (88.3%) hombres y 7 (11.6%) mujeres, con edad promedio de 47



años, quienes cumplieron los criterios de selección. Para comprobar la hipótesis de trabajo, la muestra se dividió en dos grupos según la determinación del grosor de la íntima media carotídea (CIMT igual o menor de 0.05, o mayor de 0.05 cm). El Cuadro 1 muestra que los grupos fueron heterogéneos, con diferencias estadísticamente significativas con respecto a la edad, escala de Child-Pugh, velocidad de sedimentación globular y concentración de ácido úrico (variables potencialmente confusoras). La media del índice tobillo-brazo (ITB) fue de 1.012 ± 0.144 en los pacientes con grosor de la íntima media carotídea (CIMT) mayor de 0.05 cm.

Con la información del índice tobillo-brazo y el grosor de la íntima media carotídea se generó un cuadro de contingencia de 2x2 (Cuadro 2), y se observó que 16.6% de la población tuvo ITB menor de 0.9, y se estimó la asociación de riesgo mediante razón de momio (RM). Se encontró que el ITB (corte de 0.9) se asoció con

el CIMT (corte de 0.05 cm), con $RM=12.42$; IC 95%, 1.46-105.7, $p=0.012$.

Debido a la distribución heterogénea, se ajustó el riesgo mediante el análisis de regresión logística, incluidas las variables potencialmente confusoras (Cuadro 3, Figura 1), para confirmar la asociación de ITB y CIMT ajustada con el resto de las variables. Se encontró que las concentraciones elevadas de ácido úrico (>5.2 mg/dL) tuvieron RM de 5.3 (IC 95%, 1.28-22.09), velocidad de sedimentación globular (>20 seg) de 6.9 (IC 95%, 1.68-28.9) y edad mayor de 50 años de 7.1 (IC 95%, 1.10-47.03), valores estadísticamente significativos ($p<0.05$), excepto el grado de Child-Pugh clase C, donde se obtuvo una RM de 2.2 (IC 95%, 0.67-8.12, $p=0.213$).

Aunque se procuró incluir una muestra homogénea, el análisis de las características clínico-demográficas mostró diferencias entre los grupos respecto a la edad, calificación de Child-

Cuadro 1. Características clínico-demográficas

	CIMT \leq 0.05 cm (n=30)	CIMT $>$ 0.05 cm (n=30)	p
Edad (años)	43.1 \pm 9.85	51.2 \pm 11.1	0.003
Género (hombres/mujeres)	25/5	28/2	0.42
IMC (m/kg ²)	26.6 \pm 2.34	26.7 \pm 2.78	0.92
Comorbilidades n (%)			
Diabetes mellitus	1/29 (3%)	4/26 (13%)	0.35
Hipertensión arterial	1/29 (3%)	7/23 (23%)	0.052
Child-Pugh n (%)			
Puntuación B	23 (77%)	13 (43%)	0.016
Puntuación C	7 (23%)	17 (57%)	0.016
Perfil de lípidos (mg/dL)			
Colesterol total	159.3 \pm 47.7	163.7 \pm 58.9	0.75
Colesterol HDL	41.9 \pm 17	39.7 \pm 19.5	0.64
Colesterol LDL	110.9 \pm 47.8	126.7 \pm 86.7	0.38
Triglicéridos	148.3 \pm 60.5	153.1 \pm 72.2	0.78
Marcadores de inflamación			
Índice Nt/LR	5.46 \pm 7.95	5.07 \pm 3.37	0.80
Proteína C reactiva (mg/L)	3.17 \pm 4.56	4.36 \pm 7.87	0.47
Velocidad de sedimentación glomerular (seg)	24.83 \pm 14.23	36.07 \pm 14.13	0.003
Ácido úrico (mg/dL)	4.72 \pm 1.59	5.66 \pm 1.51	0.02
CIMT (cm)	0.047 \pm 0.005	0.067 \pm 0.009	< 0.0001
ITB	1.048 \pm 0.099	1.012 \pm 0.144	0.26

* Media \pm DE (t de Student y prueba exacta de Fisher).

Cuadro 2. Distribución 2x2 para determinación del riesgo

	CIMT > 0.05cm	CIMT ≤ 0.05cm
ITB < 0.9	9	1
ITB ≥ 0.9	21	29

* ITB (corte de 0.9) para estimar el riesgo asociado (RM).

Cuadro 3. Análisis estratificado del riesgo (regresión logística)

Variables	RM	IC 95%	P
Edad (años)			
<40	-	-	0.027
40-50	13.5	2.00-91.06	0.008
>50	7.1	1.10-47.03	0.039
Child-Pugh C	2.2	0.67-8.12	0.213
Velocidad de sedimentación globular (>20 seg)	6.9	1.68-28.9	0.007
Ácido úrico (mg/dL >5.2)	5.3	1.28-22.09	0.021
ITB <0.9	12.39	1.07-143.26	0.044

*Se consideró el valor del riesgo cardiovascular descrito en las referencias 15 a 17 para cada variable analizada, además de utilizar los puntos de corte para estimar el riesgo asociado (RM y $p < 0.05$ significativa) e ITB (<0.9).

Pugh, velocidad de sedimentación globular y concentración de ácido úrico. Esto sugiere que las condiciones basales, principalmente relacionadas con mediadores proinflamatorios, pueden

participar en las diferencias observadas en el grosor de la íntima media carotídea. Kozanova y su grupo¹⁴ describieron asociaciones similares en edad, sexo y riesgo de aterogénesis subclínica en pacientes con daño hepático crónico.¹⁵⁻¹⁷

Targher y sus colaboradores¹⁰ compararon pacientes con insuficiencia hepática de origen metabólico no alcohólico o con hepatitis viral por HCV y HBV, y encontraron que el daño hepático se asocia de forma independiente con etapas tempranas de aterosclerosis; mientras que el metanálisis de Loria y su grupo¹³ sugiere que las enfermedades hepáticas pueden ser predictores oportunos de aterosclerosis.

La media del índice tobillo-brazo del grupo con grosor de íntima media carotídea mayor de 0.05 cm fue de 1.012, menor al corte establecido de riesgo en otros estudios efectuados en la población general sin factores de riesgo evidentes. El punto de corte del grosor de la íntima media carotídea de 0.05 cm considerado en este estudio es válido, pues existen ensayos epidemiológicos en la población mexicana (CARMELA)¹⁴ que han caracterizado este punto de corte con esa misma distribución (IC 95%=0.043-0.056). Con estas

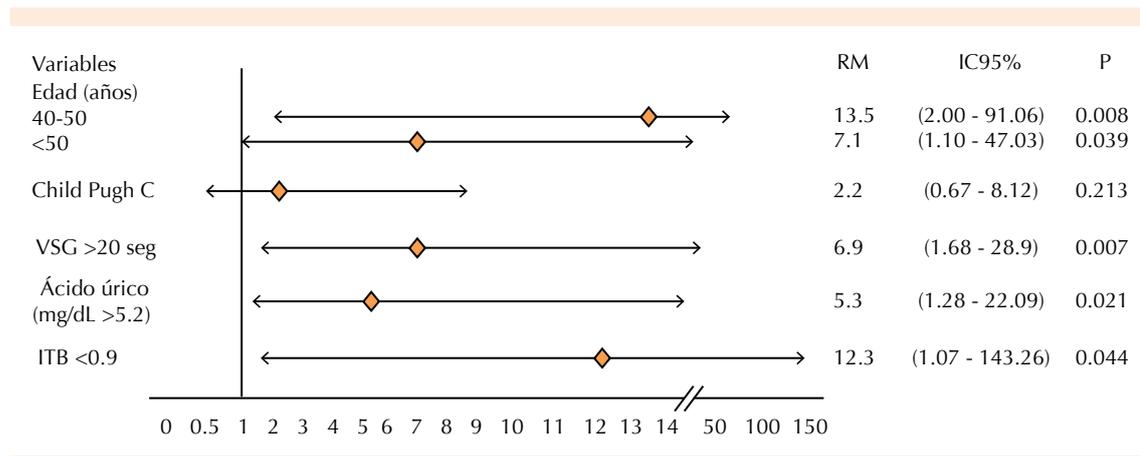


Figura 1. Riesgo asociado (RM, IC 95%). Se consideró el valor de riesgo cardiovascular descrito en las referencias 15 a 17 para cada variable analizada, además de los puntos de corte para estimar el riesgo asociado (RM y $p < 0.05$ significativa) con el para índice tobillo-brazo (ITB <0.9).



consideraciones se estimó que el índice tobillo-brazo menor de 0.9 incrementa más de 10 veces el riesgo de evolución de la aterogénesis subclínica (CIMT >0.05 cm) de forma significativa ($p=0.012$); sin embargo, tal asociación no es independiente, según el análisis de regresión logística.

Las variables asociadas con la edad e inflamación subclínica parecen tener participación importante, pues coinciden con los resultados de estudios en la población latinoamericana, norteamericana y europea; por tanto, posiblemente, la inflamación y otros mecanismos adicionales estén implicados en la aterogénesis subclínica de pacientes con daño hepático crónico.^{16,17}

Las limitantes de este estudio pueden asociarse con el diseño transversal, tamaño de la muestra, población heterogénea y muestreo no probabilístico. Así, estos resultados e hipótesis adicionales deberán comprobarse en estudios futuros, donde incluyan una muestra más amplia y, probablemente, un diseño distinto.

CONCLUSIÓN

El índice tobillo-brazo menor de 0.9 se asoció con riesgo 10 veces mayor de aterogénesis subclínica avanzada (CIMT >0.05 cm) en la población de estudio. Esto sugiere la utilidad del índice como marcador no invasivo de aterogénesis subclínica y, posiblemente, de eventos cardiovasculares en pacientes con daño hepático crónico.

REFERENCIAS

- Boletín de Estadística de Mortalidad en México, Dirección General de Información en Salud, de la Secretaría de Salud, 2003.
- Thompson A, Di Angelantonio E, Sarwar N, et al. Association of cholesteryl ester transfer protein genotypes with CETP mass and activity, lipid levels, and coronary risk. *J Am Med Assoc* 2008;299:2777-88.
- Guerin M, Lassel TS, Le Goff W, Farnier M, Chapman MJ. Action of atorvastatin in combined hyperlipidemia: preferential reduction of cholesteryl ester transfer from HDL to VLDL1 particles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:189e97.
- Kakami M, Koda M, Murawaki Y. The prevalence of atherosclerosis in cirrhotic patients: assessment of two aspects of atherosclerosis and sclerosis. *Hepatol Res* 2007;37:152-157.
- Iwakiri Y, Groszmann RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrosis. *J Hepatol* 2007;46:927-934.
- Mohammadi A, Habibpour H, Ghasemi-Rad M. Evaluation of carotid intima-media thickness and flow-mediated dilatation in middle-aged patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:661-665.
- Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197-208.
- Guo X, Li J, Pang W, Zhao M, Luo Y, Sun Y, et al. Sensitivity and specificity of ankle-brachial index for detecting angiographic stenosis of peripheral arteries. *Circ J* 2008;72:605-10.
- Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation* 1993;88(3):837-45.
- Targher G. et al. Differences and similarities in early atherosclerosis between patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis B and C. *J Hepatol* 2007;46:1126-1132.
- Smith FB, Lee AJ, Price JF, van Wijk MCW, Fowkes FGR. Changes in ankle brachial index in symptomatic and asymptomatic subjects in the general population. *J Vasc Surg* 2003;38:1323-30.
- Trujillo-Alcocer JC, Flores-Escartin MH, López-Monterrubio AR, Serrano-Lozano JA. Prevalencia de enfermedad arterial periférica. *Rev Mex Angiol* 2014;42(2): 62-67.
- Loria P, Marchesini G, Nascimbeni F, Ballestri S, Maurantonio M, Carubbi F, Ratziu V, Lonardo A. Cardiovascular risk, lipidemic phenotype and steatosis. A comparative analysis of cirrhotic and non-cirrhotic liver disease due to varying etiology. *Atherosclerosis* 2014;232:99-109.
- Kozanova M, Palombo C, Eng MP, Decker J, et al. Fatty liver index gamma-glutamyltransferase, and early carotid plaques. *Hepatol* 2012;55:1406-15.
- Schargrotsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, et al. CARMELA Study Investigators. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med* 2008;121:58-65.
- Feig DI, Kang DH and Johnson RJ. Uric Acid and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2008;359(17):1811-21.
- Cebollada J, Gimeno JA. Ácido úrico como factor de riesgo cardiovascular. *Hipertens Riesgo Vasc* 2012;29(2):36-43.



Relación entre hemoglobina glucosilada y concentraciones séricas de vitamina D

RESUMEN

Antecedentes: la vitamina D participa en la sensibilidad a la insulina mediante el metabolismo del calcio y regula la expresión del gen del receptor de la insulina. Diversos estudios muestran la relación entre deficiencia de vitamina D e intolerancia a la glucosa, con disminución en la secreción de insulina.

Objetivo: determinar la relación entre las concentraciones séricas de vitamina D y hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes tipo 2.

Material y métodos: se seleccionaron pacientes con diabetes tipo 2 adscritos a la consulta externa de Medicina Interna del Hospital General Ticomán. Se determinaron las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D, hemoglobina glucosilada, calcio y fósforo, BUN, creatinina y glucosa preprandial.

Resultados: se registraron 60 pacientes (30 casos y 30 controles): 37 (61.7%) mujeres y 23 (38.3%) hombres, con promedio de edad de 46.8 ± 12.01 años. Los pacientes con diabetes tuvieron media de vitamina D sérica de 12.68 ± 6.7 ng/dL y hemoglobina glucosilada de $11.33 \pm 2.43\%$. El coeficiente de correlación de Pearson para vitamina D sérica y hemoglobina glucosilada mostró valores de $r = -0.738$, con coeficiente de determinación r^2 de 0.545 (55%) $p < 0.0001$; RM=91 (IC 95%, 15.4-529.4) y $\chi^2 = 38.5$, $p < 0.0001$.

Conclusiones: existe relación estadísticamente significativa entre hipovitaminosis D y diabetes tipo 2, con valor de χ^2 de 38.5 $p < 0.0001$. La RM=91 (IC 95%, 15.4-529.4) sugiere que la hipovitaminosis D representa un riesgo 91 veces mayor de diabetes tipo 2.

Palabras clave: vitamina D, hemoglobina glucosilada, diabetes mellitus tipo 2.

Relationship between glycosylated hemoglobin and serum levels of vitamin D

ABSTRACT

Background: Vitamin D is involved in insulin sensitivity by calcium metabolism and regulating gene expression insulin receptor. Several studies show a correlation between vitamin D deficiency and glucose intolerance, a decrease in insulin secretion.

Objective: To determine the relationship between serum vitamin D levels and glycosylated hemoglobin in patients with diabetes mellitus type 2 (DM2).

Óscar Gallegos-Hernández¹
Roberto Carlos Escobedo-de la Cruz¹
David Dávila-Sosa²
Alberto Rubio-Guerra³
Germán Vargas-Ayala⁴
Saúl Huerta-Ramírez⁵

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Residente de tercer año de Medicina Interna.

³ Profesor adjunto del Curso de Medicina Interna

⁴ Jefe del servicio de Medicina Interna.

⁵ Adscrito a Medicina Interna.

Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Recibido: 15 de junio 2015

Aceptado: 20 de agosto 2015

Correspondencia

Dr. Óscar Gallegos Hernández
Dalias Mz 14, L21
555140, Ecatepec, Estado de México.
oskargz@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Gallegos-Hernández O, Escobedo-de la Cruz RC, Dávila-Sosa D, Rubio-Guerra A, Vargas-Ayala G, Huerta-Ramírez S. Relación entre las concentraciones séricas de hemoglobina glucosilada y vitamina D. Med Int Méx 2015;31:542-550.



Material and methods: Patients with type 2 diabetes assigned to the outpatient clinic of Internal Medicine, General Hospital Ticomán and without DM2 patients were recruited. They were measured: serum 25-hydroxvitamin D, glycated hemoglobin, serum calcium and phosphorus, BUN, creatinine, and serum glucose preprandial.

Results: 60 patients, 30 cases and 30 controls, 37 women (62.8%) and 23 (38.3%) men were included. Mean age 46.8 ± 12.01 years. In the group with DM2: vitamin D levels had a mean of 12.68 ± 6.7 ng/dL. Glycosylated hemoglobin with an average of $11.33 \pm 2.43\%$. The Pearson correlation coefficient for serum vitamin D and glycosylated hemoglobin was $r = -0.738$, with a coefficient of determination r^2 of 0.545 (55%), $p < 0.0001$. OR=91 (CI 95%, 15.4-529.4); $\chi^2 = 38.5$, $p < 0.0001$.

Conclusions: There was statistically significant association between vitamin D levels and DM2 with a value of $\chi^2 = 38.5$, $p < 0.0001$. The OR of 91 (CI 95%, 15.4-529.4) translates the presence of vitamin D deficiency confers a risk 91 times greater of DM2.

Key words: Vitamin D serum, glycated hemoglobin, diabetes mellitus type 2.

ANTECEDENTES

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad que ha ido en aumento en todo el mundo y es de gran importancia en salud pública. Se estima que 8.3% de la población mundial, de entre 20 y 79 años de edad, padece diabetes tipo 2 y 12% de este grupo corresponde a la población hispana.¹

La diabetes tipo 2 se asocia con elevado riesgo de enfermedad cardiovascular.¹ Diversos estudios han demostrado que la hiperglucemia afecta diversos mecanismos metabólicos (sensibilidad a la insulina y metabolismo lipídico), provoca reacciones de oxidación, aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno y activa las vías de señalización, que resulta en aumento de la respuesta inflamatoria.²

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, en un estudio de corte transversal con una gran población, mostró una correlación inversa entre las

concentraciones sérica de 25-hidroxivitamina D, incidencia de diabetes tipo 2 y resistencia a la insulina.² Estudios realizados en animales y humanos muestran una correlación positiva entre la deficiencia de vitamina D e intolerancia a la glucosa, con un descenso en la secreción de insulina; sin embargo, parece implicar un efecto específico en la insulina y no en otras hormonas, como el glucagón.³

La vitamina D o calciferol es un heterolípido insaponificable del grupo de los esteroides. Puede obtenerse de fuentes exógenas, a través de los alimentos,⁴ o de la producción endógena. La piel es el principal órgano productor de vitamina D. La exposición a la luz solar, particularmente a los rayos ultravioleta (UVB), con una longitud de onda de 290 a 315 nm, provoca la conversión fotoquímica de 7-dihidrocolesterol en previtamina D3 (termolábil) y posteriormente se isomeriza en vitamina D3. Para que la vitamina D3 ejerza su actividad biológica debe hidroxilarse en dos

sitios y de esta manera transformarse en 1,25-dihidroxitamina-D3 (1,25-(OH)₂-D3). La primera hidroxilación ocurre en el hígado, en la posición 25, donde forma la 25-hidroxitamina D3 (25-(OH)-D3) y la segunda se realiza en el riñón, en la posición 1, para generar 1,25-(OH)₂-D3.⁴

Estas reacciones son catalizadas por la 25-hidroxilasa y 1-alfa-hidroxilasa en el hígado y riñón, respectivamente; ambas enzimas pertenecen a la familia de hidroxilasas esteroideas, dependientes del citocromo P450. La 25-(OH)-D3 tiene vida media de 10 a 21 días, refleja de manera adecuada el contenido de la vitamina D y es la forma requerida para establecer o determinar la concentración de vitamina D en el organismo. En relación con las concentraciones normales de vitamina D sérica, se han considerado diferentes puntos de corte: deficiencia (0-9.9 ng/dL), insuficiencia (10-29.9 ng/dL), suficiencia (30-100 ng/dL) y exceso (>100 ng/dL). La vida media de 1,25-(OH)₂-D3 es de 4 a 5 horas.⁵

Los principales efectos biológicos de la vitamina D se relacionan con la homeostasis del calcio y fósforo, y con la regulación de la remodelación ósea.⁶

El receptor de la vitamina D se expresa en todos los tejidos humanos. La unión de 1,25-(OH)₂-VD3 con su receptor regula la expresión de los genes de respuesta para la vitamina D. La afinidad de 1,25-(OH)₂-VD3 por el receptor de vitamina D es 100 veces mayor que la de 25-(OH)-VD3. Cuando se enlaza con su receptor, forma un heterodímero con el receptor X del ácido retinoico e interactúa con los elementos de respuesta de la vitamina D y estimula la transcripción de genes regulados por dicha vitamina; se calcula que 3% de los genes son regulados por esta vitamina.⁷

En el tejido pancreático, particularmente en las células B, expresa la enzima 1-alfa-hidroxilasa,

el receptor de vitamina D y las proteínas de unión del calcio dependiente de vitamina D, que sugiere su participación en la secreción de insulina.⁷ Esa secreción depende del calcio y se ha reportado que la deficiencia de vitamina D se acompaña de defectos en el metabolismo de la glucosa, provocada por una alteración en la secreción de insulina.⁸

Algunos modelos experimentales, *in vitro* e *in vivo*, demuestran que la vitamina D es esencial para la secreción de insulina y el mantenimiento normal de tolerancia a la glucosa. Un trabajo publicado en 2008 evaluó el efecto de la vitamina D en la secreción de insulina y glucagón de páncreas de ratas. Los animales se distribuyeron en dos grupos: uno con deficiencia de vitamina D y otro suplementado con ésta, y sus páncreas se expusieron a infusión de glucosa y arginina durante 30 minutos. Los resultados mostraron que el páncreas del grupo con deficiencia de vitamina D tuvo secreción de insulina 48% menor; sin embargo, la secreción de glucagón no fue diferente entre los grupos.⁹

Kadowaki comparó tres grupos de roedores: uno con deficiencia de vitamina D, otro con suplementación de la misma, y el tercero con deficiencia de vitamina D, pero con suplementación de calcio hasta igualar las concentraciones con el grupo que recibía la vitamina D. El trabajo demostró que la vitamina D es esencial para la secreción de insulina y que las concentraciones de calcio sérico tienen menor función.¹⁰

La función de la vitamina D en la secreción de insulina ocurre de varias maneras: una de ellas implica el aumento de la concentración de calcio intracelular mediante los canales no selectivos de calcio dependientes de voltaje, y la otra, facilita la conversión de proinsulina a insulina, permite el anclaje de las endopeptidasas calcio-dependientes de la célula B y regula diversos procesos de la glucólisis, que tiene



función importante en la señalización de la concentración de glucosa circulante.¹¹

La vitamina D participa en la sensibilidad a la insulina mediante dos mecanismos: 1) metabolismo del calcio (elemento indispensable para la acción de la insulina) y 2) regula la expresión del gen del receptor de insulina. El calcio es fundamental en el tejido muscular para el transporte de glucosa inducido por el ejercicio, mientras que su disminución restringe su transporte y contribuye a la resistencia a la insulina.¹²

La vitamina D favorece la acción de la insulina mediante la regulación de la expresión del gen del receptor de la insulina.¹² Al estimular promonocitos humanos con 1,25-(OH)₂-VD₃ se incrementa la expresión de ARNm del receptor de insulina y aumenta 1.3 veces más la captación de insulina, comparado con las células no expuestas.¹³

Un estudio realizado en humanos demostró la correlación entre concentraciones de vitamina D y sensibilidad a la insulina.¹⁴ En ese estudio determinaron la concentración de 25-(OH)-VD₃ en 126 pacientes sanos y efectuaron una prueba de tolerancia a la glucosa de 75 g; determinaron la concentración de insulina y glucosa para calcular el índice de sensibilidad a la insulina y la respuesta insulínica de primera y segunda fase. Encontraron que a mayor concentración de vitamina D, menor concentración de glucosa, mayor índice de sensibilidad a la insulina y menor secreción de insulina. Al evaluar el consumo de vitamina D y la sensibilidad a la insulina se encontró correlación directa entre ambas variables en pacientes afroamericanos.¹⁵

Diversos estudios transversales sugieren una relación entre concentraciones bajas de vitamina D y riesgo de diabetes tipo 2. Los hallazgos de la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Norteamérica (NHNES III), donde se

incluyeron 6,228 sujetos mayores de 20 años, con representación multiétnica (blancos, negros y México-americanos),¹⁶ señalaron una relación inversa entre las concentraciones de 25-(OH)-VD₃ y la posibilidad de padecer diabetes tipo 2 en los pacientes blancos y México-americanos. Esta relación permaneció después de ajustar los datos para edad, género, índice de masa corporal, actividad física y estación del año. Tales características no se observaron en pacientes afroamericanos, lo que sugiere una variación étnica en el riesgo de diabetes tipo 2 y sensibilidad a la vitamina D.¹⁷

Al revisar los resultados de *British Birth Cohort* se observó una relación inversa entre las concentraciones de vitamina D y síndrome metabólico; de hecho, los sujetos con concentraciones más altas de vitamina D tuvieron reducción de 74% del riesgo de diabetes tipo 2 al compararlos con el nivel inferior.¹⁸

El estudio *Mini-Finland Health Survey*, con seguimiento de 17 años en 4,097 sujetos, reportó riesgo relativo (RR) de diabetes tipo 2 de 0.6 (IC 95% 0.36-0.98) cuando se comparó el cuartil superior con el inferior de las concentraciones de 25-(OH)-VD.^{19,20}

El ensayo *The Nurses Health Study*, donde ingresaron 83,779 enfermeras con seguimiento de 20 años, encontró que el consumo de 511 UI/día de vitamina D se asocia con menor riesgo de diabetes tipo 2, comparado con 159 UI/día (2.7 vs 5.6%).²¹ Los resultados de *The Women's Health Study* demuestran que el consumo alto versus bajo de vitamina D también se asocia con menor riesgo de padecer diabetes mellitus (RR: 0.79 (0.67-0.94)).²¹

Algunos estudios de intervención en pacientes con diabetes tipo 2 han sido poco concluyentes, como ocurre con la tipo 1. Los ensayos preclínicos y estudios observacionales parecen

considerar que la vitamina D influye en la incidencia de diabetes tipo 2, y que la suplementación con vitamina D puede prevenir o disminuir la enfermedad, al menos en los casos leves. Algunos ensayos han mostrado reducción en los requerimientos de insulina y disminución del péptido C.²²

Un estudio realizado en 20 pacientes con reciente diagnóstico de diabetes, a quienes se les administró de manera aleatoria 11 mg/día de 1.25-(OH)₂-D₃, demostró que en el grupo que recibió tratamiento mejoró la secreción de insulina, pero sin repercusiones en la concentración de glucosa.²² Se encontraron resultados similares en Bulgaria, donde distribuyeron al azar a 10 mujeres con diabetes tipo 2 *versus* 17 controles para recibir colecalciferol a dosis de 1,332 UI/día durante un mes; del mismo modo ocurrió en Bangladesh (Este de Londres), donde 33 pacientes recibieron 100,000 UI de vitamina D por vía intramuscular y se incrementó la secreción de insulina, pero sin provocar algún efecto glucémico. Sin embargo, Pittas en un estudio con 314 adultos caucásicos, mayores de 65 años de edad, a quienes se administró 500 mg de citrato de Ca + 700 UI de vitamina D₃ o placebo, observó que los pacientes con glucosa alterada en ayuno tuvieron concentraciones más bajas de glucosa después de 3 años de seguimiento.²³

Algunos estudios no muestran ningún efecto con la suplementación de vitamina D en pacientes con diabetes tipo 2.²³ Estos resultados contradictorios pueden deberse a varios factores. Las dosis y el método de suplementación de vitamina D, los antecedentes genéticos y las concentraciones de dicha vitamina parecen ser importantes en los pacientes con diabetes tipo 2 a quienes se prescribe vitamina D.

La relación entre hipovitaminosis D y mortalidad observada en sujetos sanos también se ha confirmado en los pacientes con diabetes.

En un estudio de 15 años de seguimiento, las concentraciones plasmáticas bajas de vitamina D representaron un potente predictor de todas las causas de mortalidad, especialmente las de carácter cardiovascular, en los pacientes con diabetes.²⁴

La vitamina D ejerce sus efectos mediante la unión con su receptor (RVD). El gen que codifica el receptor de vitamina D se localiza en el cromosoma 12, contiene 12 exones y una larga región promotora. Diversos estudios han documentado la asociación entre polimorfismos del RVD y riesgo de diabetes tipo 2; por ejemplo: *The Rancho Bernardo Study* efectuado en una cohorte de 1,545 sujetos caucásicos, con seguimiento a 10 años, reportó que 242 evolucionaron a diabetes tipo 2; la prevalencia del genotipo de RVD-aa fue de 27.4 vs 20.3% de quienes no padecieron la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, observacional, transversal, de casos y controles, efectuado en pacientes adscritos a la consulta externa del servicio de Medicina Interna del Hospital General Ticomán, entre septiembre de 2014 y marzo 2015. Se realizó un muestreo probabilístico, de tipo aleatorio simple.

Se incluyeron pacientes de 18 a 80 años de edad, de uno u otro género, con diagnóstico de diabetes tipo 2, expediente del servicio de Medicina Interna del Hospital General Ticomán y quienes aceptaran participar en el estudio.

Criterios de exclusión: pacientes sin expediente en la consulta externa de Medicina Interna del Hospital, quienes tuvieran diagnóstico de enfermedad renal crónica (estadio III KDOQI o superior), osteoporosis, osteopenia u osteomalacia; consumieran suplementos de calcio o vitamina D en los últimos 6 meses, sujetos con



hipo o hipertiroidismo, algún proceso infeccioso al momento de la evaluación, mal apego al tratamiento y quienes no tuvieran la valoración por el servicio de Nutriología o falta de apego a las indicaciones dietéticas y pacientes con muestras sanguíneas coaguladas o con resultados de laboratorio incompletos.

Los pacientes seleccionados se sometieron a los siguientes procedimientos al momento de la evaluación: exploración física dirigida en búsqueda de algún proceso infeccioso, obtención de muestras sanguíneas para hemograma, determinación de urea, BUN, creatinina y glucosa preprandial; calcio y fósforo séricos, vitamina D sérica (25-hidroxivitamina D) y hemoglobina glucosilada.

Para calcular el tamaño de la muestra se utilizó la siguiente fórmula:

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

$Z_{\alpha} = 1.96$ (IC 95%)

$Z_{\beta} = 0.84$ (poder estadístico de 80%)

$P = (P_1 + P_2)/2$

P_1 = porcentaje de pacientes con diabetes e hipovitaminosis D (por ejemplo: $0.4 = 40\%$, es decir, 40% de los pacientes con diabetes tipo 2 padece hipovitaminosis D).

P_2 = porcentaje de pacientes sin diabetes y con hipovitaminosis D (por ejemplo: $0.2 = 20\%$, es decir, 20% de los pacientes sin diabetes tipo 2 padece hipovitaminosis D).

$n = 26$ por grupo (52 en total)

Se utilizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y dispersión para las características demográficas de base y las variables de estudio. Para evaluar la correlación entre las

variables se utilizó χ^2 , coeficiente de correlación de Pearson y regresión lineal simple. Se obtuvo el valor "r", IC de 95% y α de 0.05; también se analizó la razón de momios (RM). Todos los cálculos se realizaron manualmente y con el programa estadístico SPSS 19. Se consideró estadísticamente significativa $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se registraron 60 pacientes: 30 con diagnóstico de diabetes tipo 2 (casos) y 30 sin ésta (controles). El 61.7% de la población correspondió a mujeres y 38.3% a hombres. La media de edad fue de 40.7 ± 9.5 vs 39.4 ± 12.9 años en hombres y mujeres, respectivamente. En los pacientes con diabetes tipo 2, la media de 25-hidroxivitamina D sérica fue de 12.68 ± 6.7 ng/dL, Hb1Ac de $11.33 \pm 2.43\%$ y glucosa preprandial de 234.2 ± 46.5 mg/dL. Los pacientes con diabetes tuvieron media de vitamina D sérica de 32.9 ± 8.7 ng/dL, Hb1Ac de $5.44 \pm 0.14\%$ y glucosa preprandial de 91.1 ± 7.6 mg/dL. Se realizó la correlación entre las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D (variable independiente) y hemoglobina glucosilada (variable dependiente) mediante el coeficiente de correlación de Pearson, y encontramos en el grupo de pacientes con diabetes tipo 2 un valor $r = -0.738$, con coeficiente de determinación r^2 de 0.545 (54%), $p < 0.0001$; en los sujetos sin diabetes fue de $r = -0.189$ ($p = 0.317$). La evaluación de la asociación entre hipovitaminosis D (variable independiente) y diabetes tipo 2 (variable dependiente), mediante χ^2 , mostró un valor de 38.5 y $p < .0001$ (Cuadro 1). Para confirmar la asociación se realizó el cálculo de la razón de momios (OR), con valor de $OR = 91$ (IC 95%, 15.4-529.4). Además, se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa entre las concentraciones de glucosa y vitamina D, con coeficiente de Pearson de $r = -0.81$ y coeficiente de determinación $r^2 = 0.66$ y $p < 0.001$ (Cuadro 2).

Cuadro 1. Análisis de la asociación entre la hipovitaminosis D (variable independiente) y hemoglobina glucosilada (variable dependiente), mediante χ^2 (8.57 y $p < .001$)

Pruebas de χ^2	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
χ^2 de Pearson	38.571a	1	.000		
Corrección por continuidad ^b	35.424	1	.000		
Razón de verosimilitudes	44.655	1	.000		
Prueba exacta de Fisher				.000	.000
Asociación lineal por lineal	37.929	1	.000		
número de casos válidos	60				

a. 0 casillas (.0%) frecuencia esperada inferior de 5 (frecuencia mínima esperada: 14.00).

b. Cálculado para la tabla de 2x2.

Cuadro 2. Correlación entre la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D y hemoglobina glucosilada (coeficiente de correlación de Pearson, $r=-.738$, con coeficiente de determinación (r^2) de .54 (54%) y valor de $p=.01$)

Correlaciones			Vitamina D	Hb1Ac
Casos	Vit D	Correlación de Pearson	1	-.738**
		Sig. (bilateral)		.000
	n	30	30	
Hb1Ac	Correlación de Pearson		-.738*	1
		Sig. (bilateral)	.000	
	n	30	30	
Control	Vit D	Correlación de Pearson	1	-.189
		Sig. (bilateral)		.317
	n	30	30	
Hb1Ac	Correlación de Pearson		-.189	1
		Sig. (bilateral)	.317	
	n	30	30	

*Correlación significativa 0.01 (bilateral). Hb1Ac: hemoglobina glucosilada.

No se encontró relación estadísticamente significativa entre las concentraciones séricas de vitamina D y el resto de las variables determinadas (calcio y fósforo sérico, creatinina, urea).

DISCUSIÓN

Los pacientes con diabetes tipo 2 tuvieron mayor prevalencia de hipovitaminosis D que los controles (93.3 vs 13.4%, respectivamente). Se obtuvieron correlaciones negativas estadísticamente significativas entre las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D y hemoglobina glucosilada, y con el cálculo de la razón

de momios se observó 91 veces más riesgo de diabetes en los pacientes con hipovitaminosis D. Estos datos coinciden con la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición en Norteamérica (NHANES III). Los resultados de nuestro estudio son similares a los de Scragg, donde reporta una relación inversa entre las concentraciones séricas de vitamina D y las de glucosa en ayuno en pacientes con intolerancia a los carbohidratos y diabetes mellitus. Además, coinciden con el estudio de Hypponen, que documentó una relación inversa, estadísticamente significativa, entre las cifras de glucosa sérica preprandial y las concentraciones de 25-hidroxivitamina D3;



sin embargo, pocos estudios habían evaluado la relación entre las concentraciones de hemoglobina glucosilada y 25-hidroxivitamina D en pacientes con diabetes tipo 2. Esto representa un hallazgo importante del estudio aquí realizado, es decir, la correlación negativa, estadísticamente significativa, entre las concentraciones séricas de vitamina D y Hb1Ac.

Debe realizarse un estudio, *a posteriori*, que compare las concentraciones séricas de vitamina D en pacientes con diabetes y control glucémico *versus* quienes no se mantienen en control, y determinar si los primeros tienen concentraciones séricas inferiores de vitamina D respecto de quienes padecen diabetes tipo 2 controlada. Además, debe contemplarse un ensayo clínico donde se evalúe la administración de vitamina D en pacientes con diabetes tipo 2 e hipovitaminosis D y los efectos de la secreción de insulina determinados mediante la concentración del péptido C, glucemia en sangre y hemoglobina glucosilada.

CONCLUSIONES

La hipovitaminosis D sérica (<30 ng/dL) representa un factor de riesgo para padecer diabetes tipo 2. En el estudio aquí realizado se encontró que 93% de los pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 tenían hipovitaminosis D y sólo 13.4% de quienes no la padecían tuvieron concentraciones séricas bajas de vitamina D. De acuerdo con los criterios de exclusión de este estudio, se eliminaron las principales causas de descontrol glucémico: infecciones, mal apego al tratamiento y falta de apego a las recomendaciones dietéticas por el servicio de Nutriología; por lo tanto, disminuyó de manera importante la influencia de estas variables en los resultados obtenidos.

Existe una asociación estadísticamente significativa entre hipovitaminosis D y diabetes tipo 2, con un valor de $\chi^2=38.5$ ($p<.001$). La razón

de momios fue de 91 (IC 95%, 15.4-529.4), que confirma la significación estadística y demuestra que la hipovitaminosis D confiere un riesgo 91 veces mayor de diabetes tipo 2, comparado con los pacientes sin hipovitaminosis D sérica.

Para confirmar dicha asociación se realizó un estudio de correlación y se encontró que las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D se correlacionan de manera inversa con las cifras de hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes tipo 2 ($r=-.738$, $r^2=0.545$, $p<.001$). Estos datos sugieren que la hipovitaminosis D, analizada con el coeficiente de determinación, explica 55% de la variabilidad de diabetes tipo 2. Además, existe una correlación negativa, con significación estadística, entre las concentraciones de glucosa preprandial y las de vitamina D sérica, según los hallazgos obtenidos con la determinación de hemoglobina glucosilada.

REFERENCIAS

1. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 2 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2010;79:362-371.
2. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2011;15:2579-2585.
3. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2011;88:491-499.
4. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2010;89:552-572.
5. Ogunkolade BW, Boucher BJ, Prah JM, et al. Vitamin D receptor (VDR) mRNA and VDR protein levels in relation to vitamin D status, insulin secretory capacity and VDR genotype in Bangladeshi Asians. *Diabetes* 2012;51:2294-2300.
6. Milner RD, Hales CN. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied *in vitro*. *Diabetologia* 2010;31:47-49.
7. Ishida H, Norman AW. Demonstration of a high affinity receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in rat pancreas. *Mol Cell Endocrinol* 2010;60:109-117.
8. Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Kumar R. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)2D3 receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. *Am J Physiol* 2011;267:356-360.

9. Sergeev IN, Rhoten WB. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 evokes oscillations of intracellular calcium in a pancreatic beta-cell line. *Endocrinology* 2010;136:2852-2861.
10. Wright DC, Hucker KA, Holloszy JO, Han DH. Ca²⁺ and AMPK both mediate stimulation of glucose transport by muscle contractions. *Diabetes* 2011;53:330-335.
11. Ojuka EO. Role of calcium AMP kinase in the regulation of mitochondrial biogenesis and GLUT4 levels in muscle. *Proc Nutr Soc* 2010;63:275-278.
12. Maestro B, Molero S, Bajo S, et al. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1, 25-dihydroxyvitamin D(3). *Cell Biochem Funct* 2012;20:227-232.
13. Maestro B, Campion J, Davila N, et al. Stimulation by 1,25 dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J* 2010;47:383-391.
14. Chiu K, Chu A, Go V, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Nutr* 2004;79:820-825.
15. Alvarez JA, Bush NC, Choquette SS, Hunter GR, et al. Vitamin D intake is associated with insulin sensitivity in African American, but not European American, women. *Nutr Metab (Lond)* 2010;7:28.
16. Mezza T, Muscogiuri G, Sorice GP, Prioletta A, et al. Vitamin D deficiency: a new risk factor for type 2 diabetes? *Ann Nutr Metab* 2012;61:337-348.
17. Agarwal R. Vitamin D, proteinuria, diabetic nephropathy, and progression of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1523-1528.
18. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, et al. Selective vitamin D receptor activation with paicalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1543-1551.
19. Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, et al. Vitamin D glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 2011;40:344-347.
20. Mattila C, Knekt P, Laaksonen MA, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;30:2569-2570.
21. Liu S, Klevak A, Choi HK, et al. A prospective study of dairy intake and the risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2010;29:1579-1584.
22. Orwoll E, Riddle M, Prince M. Effects of vitamin D on insulin and glucagon secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2011;59:1083-1087.
23. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care* 2007;30:980-986.
24. Joergensen C, Gall MA, Schmedes A, Tarnow L, et al. Vitamin D levels and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:2238-2243.

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.

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) (Ejem. 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 discontinuado inmediatamente. **EFECTOS SECUNDARIOS Y ADVERSOS:** 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 éstos. Se han reportado elevaciones sucesorias como hallazgos de laboratorio, con una frecuencia semejante o menor a la del placebo. También, han sido reportados, incrementos de creatinina fosfoquinasa en sangre (CPK) de los pacientes tratados con Telmisartán desde su introducción en el mercado. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS O DE OTRO GÉNERO:** Telmisartán puede potenciar los efectos hipotensores de otros medicamentos antihipertensivos. No se han identificado otras interacciones que sean de frecuencia clínica. Se ha observado con la digoxina un aumento de la digoxina en los receptores de los pacientes tratados con Telmisartán desde su introducción en el mercado. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS O DE OTRO GÉNERO:** Telmisartán puede potenciar los efectos hipotensores de otros medicamentos antihipertensivos. No se han identificado otras interacciones que sean de frecuencia clínica. Se ha observado con la digoxina un aumento de la digoxina en los receptores de los pacientes tratados con Telmisartán desde su introducción en el mercado. **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 hidrocortizolida diariamente, mismos que han sido efectivos y bien tolerados. Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis, incluyendo hemodiálisis. El medicamento no es retirado de la circulación mediante hemofiltración. Pacientes con insuficiencia hepática: de leve a moderado: dosis diaria máxima recomendable: 40mg. No es necesario efectuar ajustes de la dosificación en sujetos de la tercera edad. Niños y adolescentes: No existe información sobre la seguridad y la eficacia del Telmisartán en esta población. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** No se dispone de información concretamente a sobredosificación en humanos. En caso de hipotensión sintomática, deberán instituirse medidas generales de sostén y lavado gástrico. Telmisartán no es hemodializable. **PRESENTACIONES:** Caja con envase con 30 tabletas con 40 mg. Caja con envase con 30 tabletas con 80 mg. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. No se use en el embarazo, la lactancia, ni en menores de 12 años. Reporte los sospechas 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



Nuevas pruebas diagnósticas para la determinación de troponina I en pacientes con cardiopatía isquémica

Juan Carlos Corona-de los Santos¹
Débora Adalid-Arellano²
Laura López-Pelcastre³
Martin Domínguez-Hernández⁴

¹ Jefe del área de transfusiones.

² Jefa del servicio de Admisión Continua para Adultos.

³ Jefa del servicio de Laboratorio Central.

⁴ Patólogo clínico.

Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México DF.

RESUMEN

Antecedentes: el desarrollo de técnicas de detección y cuantificación de troponinas cardíacas con alta sensibilidad y especificidad ha permitido mejorar el pronóstico de pacientes con enfermedades coronarias agudas. Cuando los miocardiocitos sufren necrosis pierden la integridad de su membrana, y el contenido citosólico se libera al torrente circulatorio al comienzo de los síntomas.

Objetivo: determinar la sensibilidad y especificidad del método cuantitativo y cualitativo de troponina I en pacientes con cardiopatía isquémica.

Material y métodos: estudio transversal, analítico, descriptivo y observacional; se seleccionaron pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica a quienes se les realizaron las pruebas de tamizaje TRIAGE (se adiciona la muestra de sangre total al dispositivo y las células se separan del plasma mediante un filtro incorporado) y ZAP (la muestra se mueve a través del canal receptor por capilaridad, los anticuerpos detectores antitroponina I cardíaca e IgG leporida conjugada forman complejos cromáticos).

Resultados: ambas técnicas mostraron adecuada sensibilidad y especificidad, además de relacionarse con el género, la edad y el tiempo de evolución para establecer el diagnóstico y pronóstico oportunos de cardiopatía isquémica.

Conclusiones: el diagnóstico temprano de los síndromes coronarios agudos se asocia con atención oportuna, disminución de la morbilidad y mortalidad, y adecuada administración de recursos hospitalarios.

Palabras clave: cardiopatía isquémica, sensibilidad, especificidad, troponina I.

New diagnostic tests for troponin I in patients with ischemic heart disease

ABSTRACT

Background: The development of techniques for detection and quantification of cardiac troponins with high sensitivity and specificity, has improved the prognosis. When cardiomyocytes undergo necrosis

Recibido: 15 de junio 2015

Aceptado: 23 de agosto 2015

Correspondencia

Dr. Juan Carlos Corona de los Santos
Seris y Zaachila s/n
02990, México, DF.
juan.coronas@imss.gob.mx

Este artículo debe citarse como

Corona-de los Santos JC, Adalid-Arellano D, López-Pelcastre L, Domínguez-Hernández M. Nuevas pruebas diagnósticas para la determinación de troponina I en pacientes con cardiopatía isquémica. Med Int Méx 2015;31:551-558.

lose membrane integrity and the cytosolic content is released into the bloodstream at the start of symptoms.

Objective: To determine the sensitivity and specificity between the quantitative and qualitative method of troponin I in patients with ischemic heart disease.

Methods: transversal, analytic, descriptive and observational study; patients with suspected ischemic heart disease in the Specialty Hospital National Medical Center La Raza to the triage test is conducted by adding whole blood to the device so that the cells are separated from plasma by means of a built-in filter. ZAP the sample moves through the capillary channel receiver detectors cardiac troponin I antibodies and IgG conjugated leporida chromatic form complexes.

Results: Both methods with adequate sensitivity and specificity as well as the association of gender, age and time of evolution for the diagnosis and evolution of ischemic heart disease were compared.

Conclusions: Early diagnosis of acute coronary syndromes favored access to timely care, decreased morbidity and proper management of hospital resources.

Key words: Isquemic heart disease, Sensitivity, Specificity, Troponin I

ANTECEDENTES

En la valoración del paciente con sospecha de cardiopatía isquémica es preciso detectar marcadores bioquímicos con elevada sensibilidad y especificidad para: a) realizar el diagnóstico diferencial con alteraciones que evolucionan con aumento de creatincinasa (CK) y creatincinasa-MB (CK-MB); b) detectar daño miocárdico más leve, y c) estratificación rigurosa del riesgo de los pacientes.

El desarrollo de técnicas de detección y cuantificación de las troponinas cardíacas T y I, con su alta sensibilidad y especificidad, ha permitido conseguir estos objetivos de una forma decisiva. La incorporación de las troponinas cardíacas para el tratamiento de la cardiopatía isquémica ha sido tan importante que ha obligado a revisar, recientemente, el concepto de infarto agudo de miocardio por la comisión de expertos de la *European Society of Cardiology* y del *American College of Cardiology*.¹

El complejo troponina está formado por tres subunidades diferentes: troponina C (proteína de unión al calcio), troponina T (proteína de unión a la tropomiosina) y troponina I (proteína inhibidora). Estas proteínas regulan la interacción entre actina y miosina en el músculo estriado durante el fenómeno de contracción-relajación muscular. La secuencia de aminoácidos de las subunidades T y I del miocardio del paciente adulto es diferente a la del músculo esquelético, pues está codificada por distintos genes. Estos pequeños fragmentos proteicos proporcionan la especificidad del músculo esquelético, y a la vez permiten utilizarse como epítomos para la preparación de anticuerpos monoclonales, que posibilitan su detección y cuantificación.^{1,2}

La troponina T (TnTc) fue la primera proteína cardíaca en ser aislada. Su peso molecular es de 33 kDa y el de la troponina I (TnIc) de 23 kDa. Son moléculas mucho más ligeras que la isoforma-MB de la creatincinasa (86 kDa). Un pequeño porcentaje de ambas troponinas



se encuentra disuelto en el citoplasma de los miocardiocitos, que constituye entre 6 y 8% de la troponina T y entre 2 y 3% de la troponina I cardíacas en humanos.^{3,4}

La mayor parte de la troponina cardíaca, a diferencia de la creatincinasa-MB, permanece unida con las miofibrillas del miocito. Esta distribución explica la particular cinética observada durante un evento de infarto agudo de miocardio. Cuando los miocardiocitos sufren necrosis pierden la integridad de su membrana y el contenido citosólico se libera al torrente circulatorio desde la microcirculación y los vasos linfáticos.⁵ La rápida liberación de la fracción citosólica de las troponinas permite su detección entre 3 y 12 h, desde el comienzo de los síntomas coronarios hasta alcanzar su concentración máxima entre las 12 h y el día 21 para la troponina T y sobre las 24 h para la troponina I. Sus concentraciones se normalizan de 5 a 14 días.⁶

Las troponinas cardíacas permiten detectar grados más leves de necrosis que la creatincinasa-MB. Algunos autores denominan “microinfarto” o “daño miocárdico menor” a la elevación de troponinas cardíacas, con concentraciones normales de creatincinasa y creatincinasa-MB. Además de este aumento en la sensibilidad para detectar necrosis miocárdica, las troponinas cardíacas tienen un valor predictivo importante en los pacientes con cardiopatía isquémica.^{7,8} No obstante, cada laboratorio debe determinar sus propios valores de referencia. La sensibilidad en la determinación de las troponinas cardíacas ha evolucionado paralelamente con las mejoras tecnológicas de los últimos años. El trabajo de Morrow y sus colaboradores sugiere puntos de corte más predictivos para el riesgo de mortalidad e infarto agudo de miocardio en pacientes con síndrome coronario agudo de 0.1 ng/mL para troponina I y de 0.01 ng/mL para troponina T, mientras que el límite recomendado para diagnosticar infarto agudo de miocardio es de

0.4 ng/mL para la troponina I y de 0.1 ng/mL para la troponina T^{11,9}. Con el desarrollo de técnicas analíticas de rápida respuesta se ha reducido el grado de interferencias e incrementado la sensibilidad para las pruebas cualitativas.

Algunos estudios han detectado posibles interferencias en la cuantificación de troponina I de pacientes con concentraciones elevadas de bilirrubina y hemólisis grave, con diferentes tipos de reactivos. En la determinación debe considerarse la posible subestimación de la concentración de troponinas cardíacas, principalmente cuando se utiliza plasma heparinizado, en lugar de suero.¹⁰ Sin embargo, la mayor parte de los métodos actuales presentan problemas preanalíticos, analíticos y postanalíticos, en específico: falta de estandarización e imprecisión en el nivel de decisión o de corte.¹¹

Los pacientes con síndrome coronario agudo representan una población muy heterogénea, con amplia variabilidad en el riesgo mortalidad o recurrencia de eventos isquémicos. Con base en esta variabilidad, es absolutamente necesario establecer métodos que permitan estratificar el riesgo, que tendrá implicaciones inmediatas en la elección del tratamiento.¹²

La utilidad de las troponinas radica en su gran cardioespecificidad;¹³ por lo tanto, evaluar e identificar las nuevas pruebas de diagnóstico para el tratamiento de enfermedades coronarias simplifica la posibilidad de mayor expectativa de vida.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio trasversal, analítico, descriptivo y observacional realizado en pacientes con cardiopatía isquémica, adscritos al Hospital de especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, del Centro Médico Nacional La Raza (IMSS), entre enero y julio de 2014.

Se determinaron la sensibilidad y especificidad del método cuantitativo TRIAGE y del cualitativo ZAP, según las concentraciones de troponina I cardiaca.

Se seleccionaron pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica, que por el tiempo de evolución se encontró en un periodo de 2 a 24 horas de iniciar los síntomas coronarios. Se eliminaron los pacientes con datos de interferencia analítica para la determinación de troponina I como: insuficiencia renal aguda o crónica, deportistas de alto rendimiento, quienes tuvieran concentraciones de triglicéridos mayores de 1,000 mg/dL y bilirrubina total o mayor de 30 mg/dL.

Protocolo de estudio: el procedimiento de la prueba incluyó la adición de 35 a 40 μ L de la muestra de sangre recolectada con ácido etildiaminotetracético (EDTA) en el orificio del dispositivo de prueba TRIAGE. Después de depositar la muestra, las células sanguíneas se separaron del plasma mediante un filtro incorporado en el dispositivo de prueba. La muestra reaccionó por conjugados de anticuerpos fluorescentes y pasaron por el dispositivo de prueba por acción capilar. Los complejos de cada conjugado de anticuerpos fluorescentes fueron capturados en zonas determinadas, que resultaron en la unión específica para cada analito.

El dispositivo de prueba contiene: anticuerpos monoclonales murinos contra creatinina-MB; la mioglobina y troponina I incluye anticuerpos policlonales murinos contra creatinina-MB y la mioglobina tiene anticuerpos policlonales de cabra contra troponina I, además de tinte fluorescente, una fase sólida y estabilizadores. Se analizaron las muestras de sangre en el dispositivo de prueba inmediatamente o después de 4 horas de su obtención. Para el control de calidad y validación del método de cada dispositivo se utilizó un equipo para la determinación

cuantitativa con dos materiales de control de concentraciones diferentes, que se procesaron automáticamente con cada muestra del paciente, solución de controles líquidos externos o muestras para pruebas de aptitud.

Después de analizar las muestras de los pacientes o controles externos, si un analito fallaba por alguna razón (falla de un control incorporado o un control externo fuera del intervalo), no se contempló como resultado para este protocolo. Los intervalos de medición de troponina I fueron: 0.05-30 ng/mL.

El sistema ZAP Tnl (troponina I) consistió en un ensayo inmunocromatográfico de fase sólida. La carcasa de plástico contiene una tira reactiva constituida por varias capas, en donde una muestra de sangre total (plasma o suero) se aplica en la hendidura mediante un dispositivo de transferencia (aproximadamente 1 gota o 35 a 40 μ L). La muestra se mueve a través del canal receptor por capilaridad y la prueba se inicia solamente cuando existe suficiente cantidad de la muestra para llenar por completo el canal receptor. La muestra migra a través de las membranas separadoras, que retrasan la migración de los eritrocitos. En el separador de fibra de vidrio los anticuerpos detectores antitroponina I cardiaca e IgG leporida conjugada con oro coloidal se unen a la troponina I cardiaca de la muestra para formar complejos cromáticos. Los complejos cromáticos migran hacia la ventana de prueba, donde son capturados por otros anticuerpos murinos monoclonales antitroponina I cardiaca, y se inmovilizan en las regiones de prueba de la membrana analítica de nitrocelulosa T. Los anticuerpos no conjugados continúan migrando hacia la banda de control, donde son capturados por anticuerpos de cabra policlonales antiinmunoglobulinas leporidas. La detección de una banda de color rojo a morado, en la ventana de prueba de la posición T, indica que la muestra contiene troponina I cardiaca igual



o mayor de 0.5 ng/mL. Únicamente la aparición de la banda de control indica que las concentraciones de troponina I cardiaca son indetectables. Se considera negativa la muestra que no tiene reacción después de transcurrir 15 minutos. El control de calidad y la validación de la prueba se apoya con la visualización de la banda de control en toda prueba realizada, que garantiza que la migración de la muestra haya sido completa. Los intervalos de medición de troponina I se consideraron positivos con concentraciones mayores de 0.5 ng/mL y negativos con menores de 0.5 ng/mL.

Se utilizó estadística descriptiva para las variables nominales, χ^2 con corrección de Yates para resultados > 5 y prueba exacta de Fisher para < 5 en cualquiera de los valores introducidos en los cuadros de contingencia. Se consideró estadísticamente significativa la $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se procesaron 178 muestras de pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio: 129 (72%) correspondieron a hombres y 49 (28%) a mujeres ($p < 0.05$). Se observaron 45 muestras de hombres vs 16 de mujeres con elevadas concentraciones de troponina I. Entre los resultados negativos se obtuvieron 84 muestras de hombres y 33 de mujeres con valores normales (< 0.04 ng/mL), $p < 0.05$ con corrección de Yates por tamaño de muestra (Cuadro 1).

De acuerdo con la edad media calculada para estratificación, se registraron 104 pacientes mayores versus 74 menores de 60 años de edad ($p < 0.05$ estadísticamente significativa). (Cuadro 2)

Según el tiempo de inicio de los síntomas coronarios, se observó mayor número de pruebas positivas con concentraciones de troponina I en pacientes con cuadros clínicos de más de 12 h (128 muestras) versus menos de 12 h (50

muestras), con significación estadística $p < 0.05$. (Cuadro 3)

Los pacientes analizados con el método ZAP se incluyeron en un cuadro de contingencia y se calculó una sensibilidad de 75%, especificidad de 94%, valor predictivo positivo de 86% y negativos de 88% (Cuadro 4). De acuerdo con la prueba cuantitativa TRIAGE, se obtuvo una sensibilidad y especificidad de 100%, respectivamente (Cuadro 5).

DISCUSIÓN

El diagnóstico oportuno de pacientes con síndromes coronarios agudos aumenta de manera significativa la posibilidad de recibir atención médica especializada y ayudar a establecer un mejor pronóstico.

Según la bibliografía internacional, las enfermedades coronarias afectan con mayor frecuencia a los hombres mayores de 60 años de edad, principalmente en países industrializados.

El tiempo de inicio de los síntomas coronarios es un factor fundamental para la determinación analítica de troponina I en sangre. Pueden utilizarse las pruebas cualitativas (ZAP) con alta sensibilidad para el tamizaje de pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica y las cuantitativas (TRIAGE) por gran especificidad para determinar la evolución después establecer el tratamiento. Esta información es útil para definir si el tratamiento es eficaz en la reducción paulatina de las concentraciones plasmáticas de troponina I.

El desarrollo de nuevos métodos diagnósticos facilita el desempeño clínico de áreas críticas; el objetivo sigue siendo delimitar el margen de error, descartar falsos-negativos y contar con una prueba de tamizaje con excelente sensibilidad para el tratamiento oportuno, desde al acceso a

Cuadro 1. Relación de cardiopatía isquémica por género mediante la prueba TRIAGE (p<0.05 con corrección de Yates)

		Hombres	Mujeres	Total
Resultados de la prueba TRIAGE	(+)	45	16	61
	(-)	84	33	167
	Total	129	49	178

Análisis estadístico de las variables (resultados de la prueba versus género)				
Ho	Prueba	Valor estadístico	Valor de p	Resultados
Independientes el resultado de la prueba y el género	χ^2	0.078	0.779	No se rechaza Ho
	Corrección de Yates	0.011	0.026	Se rechaza Ho
	Prueba exacta de Fisher	0.000	0.000	Se rechaza Ho

Cuadro 2. Distribución por edad (p<0.05 pacientes mayores de 60 años de edad)

TRIAGE (prueba cuantitativa; patrón de referencia)				ZAP (prueba cualitativa; comparación)			
Conteo < PCE (+)	Conteo < PCE (-)	Conteo > PCE (+)	Conteo > PCE (-)	Conteo < PCE (+)	Conteo < PCE (-)	Conteo > PCE (+)	Conteo > PCE (-)
24	50	37	67	24	50	29	75
Punto de corte para edad (PCE): 60							
Conteo < PCE (+)	Conteo < PCE (-)	Conteo > PCE (+)	Conteo > PCE (-)	Conteo < PCE (+)	Conteo < PCE (-)	Conteo > PCE (+)	Conteo > PCE (-)
24	50	37	67	24	50	29	75
178				178			

Cuadro 3. Distribución por tiempo de inicio de los síntomas de enfermedad coronaria aguda (p<0.05 pacientes mayores de 60 años de edad)

TRIAGE (prueba cuantitativa; patrón de referencia)				ZAP (prueba cualitativa; comparación)			
Conteo < PCT (+)	Conteo < PCT (-)	Conteo > PCT (+)	Conteo > PCT (-)	Conteo < PCT (+)	Conteo < PCT (-)	Conteo > PCT (+)	Conteo > PCT (-)
47	81	14	36	43	85	10	40
Punto de corte para tiempo (PCT): 12							
Conteo < PCT (+)	Conteo < PCT (-)	Conteo > PCT (+)	Conteo > PCT (-)	Conteo < PCT (+)	Conteo < PCT (-)	Conteo > PCT (+)	Conteo > PCT (-)
47	81	14	36	43	85	10	40
128				128			
178		50		178		50	

la unidad médica hasta la adecuada utilización de los recursos hospitalarios, además de permitir al equipo médico administrar adecuadamente los recursos físicos y diagnósticos.

AGRADECIMIENTOS

A la Unidad de Admisión Continua del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional



Cuadro 4. Cálculo de valores operativos: cuadro de contingencia para las pruebas ZAP versus TRIAGE (p<0.05)

Prueba ZAP	Prueba TRIAGE		Total
	(+)	(-)	
(+)	46	7	53
(-)	15	110	125
Total	61	117	178
Sensibilidad	0.7541		
Especificidad	0.9402		
VP (+)	0.8679		
VP (-)	0.8800		
LR (+)	12.6042		
LR (-)	0.2615		
χ^2	0.5625		
lo	0.8764		
le	0.5636		
k	0.7168		

Variable	Características operativas de la prueba ZAP			
	Valor	n	IC (95%)	
			Límite superior	Límite inferior
Sensibilidad	0.7541	61	0.6332	0.8449
Especificidad	0.9402	117	0.8816	0.9707
Valor predictivo positivo	0.8679	53	0.7745	0.9612
Valor predictivo negativo	0.8800	125	0.8224	0.9375
Razón de verosimilitud positiva	12.6042		6.059	26.219
Razón de verosimilitud negativa	0.2615		0.168	0.407

Cuadro 5. Cálculo de valores operativos: cuadro de contingencia para la prueba TRIAGE (p<0.05)

Resultados TRIAGE	Pacientes con síndrome coronario agudo	Pacientes sin síndrome coronario agudo
Positivo	61	
Negativo		117
Sensibilidad	100%	
Especificidad	100%	

La Raza, por el acceso y la recolección de resultados para este proyecto. A la empresa *IL Diagnostics* por su apoyo en la investigación institucional. A *GAHP Pharma* por sus aportaciones y compromiso con la investigación y formación de nuevas tecnologías para el bienestar social.

REFERENCIAS

1. Tobacman LS. Thin filament-mediated regulation of cardiac contraction. *Annu Rev Physiol* 1996;58:447-81.
2. Bucher EA, Maisonpierre PC, Konieczny SF, Emerson CP. Expression of the troponin complex genes: transcriptional coactivation during myoblast differentiation and independent control in heart and skeletal muscles. *Mol Cell Biol* 2008;8:4134-42.
3. Katus HA, Rempis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001;67:1360-7.
4. Voss EM, Sharkey SW, Gernert AE, Murakami MM, Johnston RB, Hsieh CC, et al. Human and canine cardiac troponin T and creatine kinase-MB distribution in normal and disease myocardium. Infarct sizing using serum profiles. *Arch Pathol Lab Med* 2005;119:799-806.
5. Adams JE, Schechtman KB, Landt Y, Ladenson JH, Jaffe AS. Comparable detection of acute myocardial infarction by

- creatine kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I. *Clin Chem* 2004;40(7 Pt 1):1291-5.
6. Galán A. Diagnóstico bioquímico de la isquemia coronaria aguda. *Med Clin (Barc)* 2000;115:671-6.
 7. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined. A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-13.
 8. Panteghini M. Acute coronary syndrome. Biochemical strategies in the troponin era. *Chest* 2002; 122:1428-35.
 9. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. *JAMA* 2010;286:2405-12.
 10. Stiegler H, Fischer Y, Vázquez-Jiménez JF, Graft J, Filzmaier K, Fausten B, et al. Lower cardiac troponin T and I results in heparin-plasma than in serum. *Clin Chem* 2000;46:1338-44.
 11. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation* 2007;115: 356-75.
 12. Apple FS. Analytical issues for cardiac troponin. *Prog Cardiovasc Dis* 2004;47:189-95.
 13. Parmacek MS, Solaro RJ. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. *Prog Cardiovasc Dis* 2004;47:159-76.



DISPOSITIVOS ZAP PRUEBAS DE UN SOLO PASO

NUEVOS

BIOMARCADORES CARDIACOS PARA EL DIAGNÓSTICO DEL INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO

Las pruebas ZAP poseen una avanzada tecnología que combina por primera vez las pruebas convencionales con las técnicas moleculares para producir resultados rápidos y confiables.

- DIAGNÓSTICO EN EL MISMO LUGAR DE ATENCION AL PACIENTE

- CON TAN SOLO UNA PEQUEÑA MUESTRA DE SANGRE DIGITAL

- PROPORCIONA RESULTADOS CUALITATIVOS MÁXIMO EN 15 MINUTOS

- NO REQUIERE REACTIVOS NI APARATOS ADICIONALES PARA SU LECTURA

- NO REQUIERE REFRIGERARSE

- LOS DISPOSITIVOS ZAP, FUNCIONAN CON MUESTRA DE SANGRE DE UN DEDO, SANGRE HEPARINIZADA , PLASMA Ó SUERO.



TROPONINA I/
MIOGLOBINA

TROPONINA I/

LINEAS DE CORTE:

Troponina I 0.5 ng/ml y para Myo 100 ng/ ml.

“DIAGNÓSTICO TEMPRANO, ESPERANZA DE VIDA”



ESTA PRUEBA NO REQUIERE EQUIPO DE LABORATORIO PARA TRATAR LA MUESTRA NI PARA LA INTERPRETACIÓN DEL RESULTADO



Ver video del producto

Registro sanitario: Troponina I 3349R2012 SSA
Troponina I / Mioglobina 3352R2012 SSA
Clavelinas 217, despacho 404, Col. Nueva Santa María, Del. Azcapotzalco, C.P. 02800 México, D.F.
TEL (55) 41 68 10 64 / (55) 53 55 89 28
www.gahppharma.com

Dispositivo para uso exclusivo del profesional de la salud

Reporte tecnovigilancia
tecnovigilancia@grupogahp.com
(55) 53 55 10 42 - 53 55 89 28
De lunes a viernes de 8:00 a 18:00 hrs.



Infecciones tempranas postrasplante renal

RESUMEN

Los pacientes con trasplante de riñón cursan con inmunosupresión después del proceso quirúrgico; esto los hace susceptibles de adquirir infecciones con facilidad y no manifestarlas tempranamente, por lo que los médicos deben de estar adiestrados para reconocer los signos y síntomas tempranos de las infecciones, además de establecer los esquemas de antibióticos propuestos para estos pacientes.

Palabras clave: postrasplante de riñón, inmunodepresión, anitibióticos.

Luis F Cortázar-Benítez¹
María Alejandra González-Patiño¹
Adriana Barbosa-Zamora¹
María José Pardinás-Llargo¹
Federico L Rodríguez-Weber²
Enrique J Díaz-Greene³

¹ Residente de Medicina Interna.

² Profesor adjunto de Medicina Interna.

³ Profesor titular de Medicina Interna.

Hospital Ángeles del Pedregal, Facultad de Medicina de la Universidad La Salle, México DF

Early infections in renal post-transplantation

ABSTRACT

The transplanted patients post of kidney attend with immunosuppression which does susceptible to acquire infections with facility and not to show them early reason why the doctors they must be trained in recognizing the early manifestations of the infections as well as in using the antibiotic schemes proposed for the use in these patients.

Key words: kidney transplantation, immunosuppression, antibiotics.

Recibido: 20 de enero 2015

Aceptado: 5 de mayo 2015

Este artículo debe citarse como

Cortazar-Benítez LF, González-Patiño MA, Barbosa-Zamora A, Pardinás-Llargo MJ, Rodríguez-Weber FL, Díaz-Greene EJ. Infecciones tempranas postrasplante renal. Med Int Méx 2015;31:550-56.

ANTECEDENTES

En 1954 se realizó el primer trasplante renal en el mundo de forma exitosa.¹ Aunque en este primer reporte se realizó un trasplante entre gemelos idénticos, las primeras experiencias relatan la necesidad de pruebas no moleculares de histocompatibilidad, al efectuar primeramente un trasplante de piel y evaluar la tolerancia al injerto.² Con esas primeras experiencias fue evidente el requerimiento de un estado de inmunomodulación para mejorar la aceptación del injerto y las posibilidades de supervivencia del paciente. Fue así que comenzó la prescripción de fármacos inmunosupresores, que reflejaron su eficacia en la supervivencia y periodos libres de enfermedad. Como resultado, también del incremento en la potencia y mejor dosificación de los fármacos, además del aumento en la supervivencia de los pacientes trasplantados, se observó un incremento en la incidencia de infecciones, la mayor parte por microorganismos oportunistas.^{3,4}

De forma general, en un paciente postrasplantado, en estado de inmunosupresión, se espera que toda respuesta inflamatoria relacionada con un agente patógeno sea deficiente, lo que resulta en síntomas vagos e inespecíficos, sin manifestaciones clínicas, incluso bioquímicas o de gabinete esperadas. Esas infecciones pueden identificarse a medida que evoluciona la enfermedad en los pacientes postrasplantados.⁵

El espectro de agentes patógenos que pueden afectar a un paciente postrasplantado incluyen gérmenes habituales de la comunidad, bacterias o virus, incluso agentes oportunistas no comunes como: *Pneumocystis jirovecii*, *Nocardia asteroides*, *Aspergillus spp*, *Cryptococcus neoformans*, citomegalovirus (CMV), varicela zoster virus (VZV), influenza, *Rhodococcus equi* y *Legionella spp*.⁶

La prescripción de ciertos esquemas de inmunosupresión, en respuesta a cambios clínicos en el estado postrasplante, pueden modificar el riesgo de adquirir una infección.

Es importante considerar los medicamentos más prescritos para la inmunosupresión (Cuadro 1) y conocer el tiempo de aparición de la infección. Un aspecto importante en todos los síndromes infecciosos es el tiempo en que evolucionan respecto del evento inicial,⁷ en este caso el trasplante.

Existe un consenso acerca de la utilidad de dividir los periodos relacionados con el riesgo de infección y los agentes patógenos más comunes en esos subgrupos, de esta manera se sugieren: infecciones tempranas postrasplante (primeros 30 días), periodo intermedio (entre 1 y 6 meses), y más de 6 meses.^{3,8} (Figura 1)

Cuadro 1. Inmunosupresores y perfiles de riesgo en infecciones

Fármaco	Complicaciones
Mofetilmicofenolato	Infecciones bacterianas tempranas con disminución de células B, posible papel en CMV tardío
Azatioprina	Neutropenia, posible papel en la infección por el virus del papiloma humano
Rapamicina (sirolimus)	Aumento de las infecciones en combinación con otros agentes
Glucocorticoides	Bacteria, neumonía por <i>Pneumocystis</i> , activación de hepatitis C y hepatitis B
Ciclosporina-tacrolimus	Aumento en la replicación viral, disminución de células B, infección gingival, patógenos intracelulares
Rituximab	Pérdida de células B, infecciones bacterianas y virales
Plasmaféresis	Bacterias encapsuladas
Globulinas antilinfocito	Anticuerpos que disminuyen células T – activación de virus latentes, fiebre, liberación de citosinas

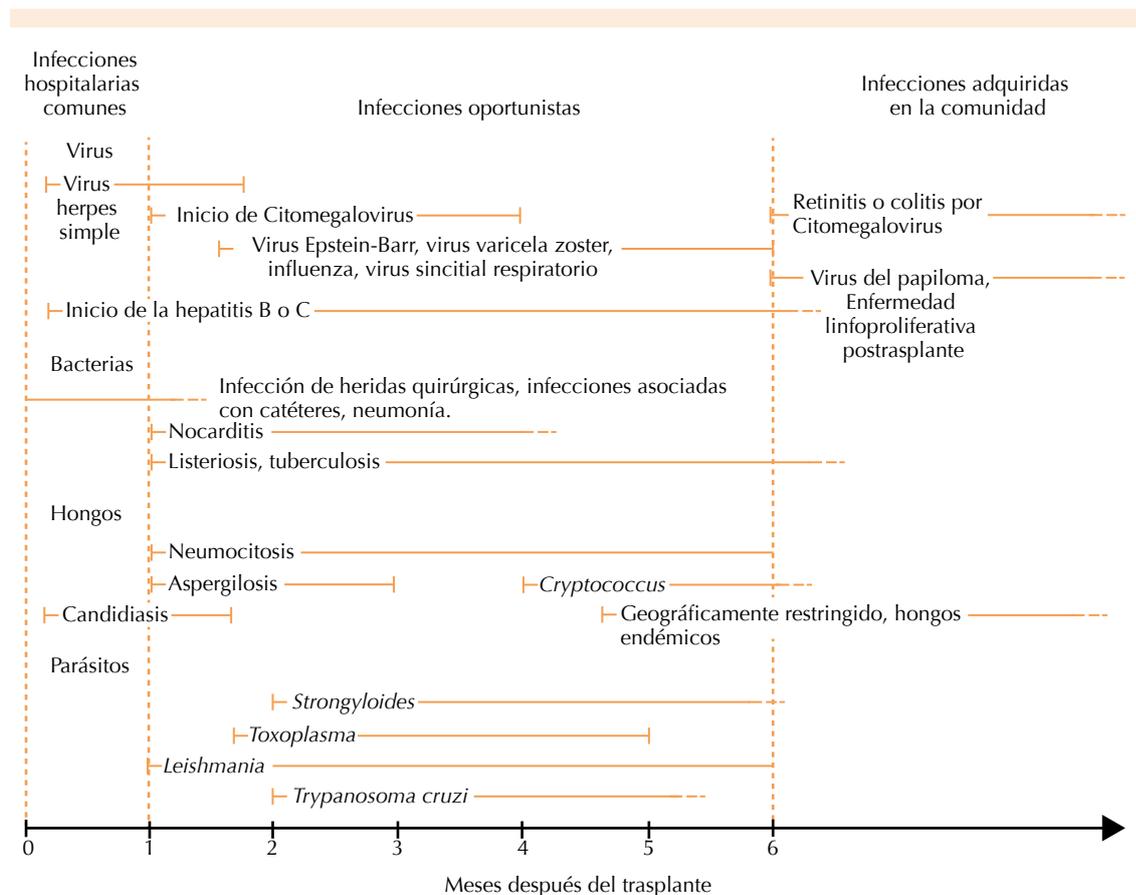


Figura 1. Tiempo estimado de infecciones postrasplante.

Infecciones tempranas (primer mes postrasplante)

Durante el primer mes, después de efectuar el trasplante renal, es común encontrar dos causas principales de infección: 1) infección derivada del donador hacia el receptor, y 2) complicaciones infecciosas relacionadas con la cirugía y hospitalización. Se considera entonces que los efectos inmunosupresores de los medicamentos aún no alcanzan la potencia necesaria para provocar inmunosupresión, aunque la mayoría de los pacientes en etapas terminales de enfermedad renal pueden catalogarse, incluso sin

trasplante, como inmunodeficientes.⁹ Un grupo adicional corresponde a pacientes que reciben antes del trasplante alguna terapia inmunomoduladora.

Infecciones relacionadas con el donador: se ha observado un incremento en la persistencia de agentes patógenos resistentes dentro de los tejidos trasplantados; dichas resistencias incluyen: estafilococo resistente a meticilina, especies de *Cándida* resistentes a fluconazol o enterococos resistentes a vancomicina. Las infecciones virales son más variadas y las parasitarias transmitidas por el tejido trasplantado suelen ser excepcionales¹⁰ (Cuadro 2).

Cuadro 2. Infecciones relacionadas con el tejido trasplantado

Virus
Herpesvirus - CMV, EBV, HHV6, HSV, VZV
HTLV I y II
HIV
Virus del Oeste del Nilo
Rabia
Virus linfocítico coriomeningitis (LCMV)
Bacteria
Tuberculosis
Micobacteria no tuberculosa
Meningococo
Sífilis
Bacteremia al momento de la donación
Hongos
Candida
Aspergillus
Micosis endémica (<i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Coccidioides</i> spp, <i>Cryptococcus gattii</i>)
<i>Cryptococcus neoformans</i>
Parásitos
<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>Trypanosoma cruzi</i>
Malaria
Babesia
<i>Strongyloides stercoralis</i>

Infecciones recurrentes: en estos casos es común encontrar infecciones latentes en el donador o receptor mucho antes de realizar el trasplante. Las causas más comunes incluyen infecciones virales, principalmente por hepatitis B y C, que según las guías actuales³ es poco frecuente observarlas debido al protocolo estricto de selección de donadores y receptores, y los tratamientos sugeridos. También se han descrito casos de reactivación de tuberculosis, enfermedad por estrongiloides o toxoplasmosis, incluso en el primer mes postrasplante.¹¹

Infecciones relacionadas con la cirugía: la cirugía de trasplante renal comprende las mismas complicaciones inmediatas identificadas en otras intervenciones quirúrgicas: neumonitis por aspiración de anestesia, infección de la herida quirúrgica, infecciones de vías urinarias, infección asociada con necrosis del tejido trasplantado, colecciones de fluidos (hematomas, linfocelos, urinomas), infección de drenajes

quirúrgicos, catéteres y sondas, y émbolos pulmonares.¹² En estos casos, los patógenos habituales son los saprófitos de la piel, como *Staphylococcus* o *Streptococcus*, pero en los pacientes con enfermedad renal terminal, la variedad de microorganismos se amplía considerablemente, y se incluyen los que pudieron adquirirse durante el internamiento inmediato. Como en cualquier paciente, recibir antibióticos predispone a una sobreinfección por *Clostridium difficile*, especialmente en el ambiente hospitalario.¹³

Los pacientes que requieren reexploración, biopsia del tejido renal trasplantado, incluso un retrasplante, tienen riesgo aún más elevado de infección, principalmente por hongos o bacterias multirresistentes.¹⁴

*Factores asociados con respuesta deficiente:*¹⁵

1. Alteraciones anatómicas relacionadas con la manifestación clínica de las infecciones. En estos casos, la sospecha clínica debe dirigirse a la necesidad de utilizar herramientas diagnósticas de gabinete.
2. En un paciente inmunomodulado, las seroconversiones (necesarias para varios ensayos de laboratorio de diagnóstico) pueden estar alteradas y retrasadas. Las técnicas diagnósticas basadas en titulación de anticuerpos pueden no ser del todo confiables. Los cultivos y las técnicas de identificación molecular (PCR o detección de antígenos por ELISA) son más efectivas.
3. La determinación de las concentraciones séricas de los fármacos inmunomoduladores debe realizarse con base en las guías publicadas,³ para obtener información más certera de la inmunosupresión del paciente.
4. La elección del régimen antimicrobiano se considera de mayor complejidad, de-



bido a factores como: tasa de filtración glomerular, interacciones medicamentosas o identificación de microorganismos resistentes o atípicos.

La terapia antimicrobiana profiláctica ha reducido la incidencia de infecciones por *Pneumocystis jiroveci* y CMV, que solían ser los agentes más frecuentes. Durante el primer mes postrasplante los patógenos más identificados son: *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Aspergillus*. También puede observarse la reactivación de *Mycobacterium tuberculosis*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania* spp, *Strongyloides stercoralis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides* y *Paracoccidioides* spp. Después del primer mes de realizar el trasplante predominan las infecciones virales y 6 meses postrasplante aparecen infecciones de vías aéreas adquiridas en la comunidad.

Infección de vías urinarias

La infección de vías urinarias incluye signos y síntomas de cistitis o pielonefritis (signos sistémicos de inflamación), y se documenta el agente infeccioso causante. Cuando existe pielonefritis del injerto renal suele relacionarse con signos característicos de cistitis, además de síntomas de inflamación sistémica y urocultivos o hemocultivos positivos. Ocasionalmente puede diagnosticarse mediante biopsia del injerto.

Diversos estudios observacionales han encontrado elevada incidencia de infección de vías urinarias en receptores de trasplante renal; la complicación más frecuente es la pielonefritis¹⁶ que puede causar rechazo del injerto, sepsis y muerte. La prescripción profiláctica de trimetoprima-sulfametoxazol ha demostrado reducir la frecuencia de infecciones bacterianas;¹⁷ sin embargo, no hay estudios que señalen aumento en la supervivencia del injerto o mortalidad a

largo plazo. Se recomienda que todos los pacientes sometidos a trasplante renal reciban este antibiótico al menos durante 6 meses. Algunos estudios con ciprofloxacina demostraron eficacia en pacientes postrasplantados con infección de vías urinarias; sin embargo, padecieron infección por *Pneumocystis jirovecii*.¹⁸ En los pacientes alérgicos al trimetoprim-sulfatoxazol se recomienda nitrofurantoína. Cuando el receptor del trasplante renal acude a servicio médico con infección de vías urinarias documentada, es necesaria su hospitalización y tratamiento con antibioticoterapia por vía intravenosa, mínimo durante 14 días, debido a las complicaciones potenciales.

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

Se trata de una micosis oportunista que suele afectar las vías respiratorias inferiores;¹⁹ aparece entre 6 y 8 semanas después de iniciar la terapia inmunosupresora. El diagnóstico se establece al comprobar la coexistencia del hongo en el tejido pulmonar mediante biopsia o lavado broncoalveolar, pues no se cuenta con un estudio de imagen patognomónico. Se indica profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol durante 6 meses para reducir el riesgo de la infección. En caso de reacciones alérgicas o neutropenia inducida por el medicamento pueden prescribirse fármacos de segunda línea como: dapsona, pentamidina en aerosol o atovaquone. Igualmente, al comprobarse la infección, el tratamiento de elección es trimetoprima-sulfametoxazol (2 a 3 semanas). En caso de hipoxemia se recomienda reducir la terapia inmunosupresora y adicionar un corticoesteroide en las primeras 72 h de inicio del cuadro; esto reduce la morbilidad, mortalidad y el número de intubaciones.

Tuberculosis

La incidencia de tuberculosis en receptores de trasplante renal varía de 0.5-1.0% en Estados

Unidos, de 0.7-5% en Europa y de 5-15% en la India y Pakistán.²⁰ La infección suele aparecer como reactivación de algún foco previo por *Mycobacterium tuberculosis*, que inicialmente se manifestó de manera asintomática.²¹ Los pacientes con mayor riesgo son quienes padecen la infección latente, manifestada por PPD positivo (la vacuna con BCG puede mostrar resultados falsos-positivos en los primeros 10 años de su aplicación),²² con antecedente de tuberculosis o evidencia radiológica, sin tratamiento adecuado. Estos pacientes son ideales para recibir profilaxis con isoniazida.⁸ La respuesta al tratamiento es similar a la de pacientes inmunocompetentes. El tratamiento con rifampicina puede causar interacción con medicamentos inmunosupresores, por lo que se recomienda isoniazida, etambutol, piracinamida y una flouroquinolona en lugar de rifampicina durante 2 meses.²³ Posteriormente se recomienda continuar con isoniazida y fluoroquinolona entre 10 y 12 meses.²⁴ En los pacientes con resistencia a los antibióticos convencionales se recomienda realizar pruebas de susceptibilidad y ajustar el tratamiento de acuerdo con los resultados.

Candidiasis

Los estudios observacionales han reportado elevada incidencia de candida oral y esofágica; la prescripción de inmunosupresores convencionales aumenta la incidencia. La fuente de infección más común es la colonización de la cavidad oral. No existen suficientes estudios que fundamenten el tratamiento antifúngico, aunque se han señalado beneficios en pacientes con trasplante hepático.²⁵ Pueden prescribirse agentes profilácticos tópicos (clorotrimazol o nistatina entre 1 y 3 meses postrasplante) para erradicar la colonización y se ha comprobado que no se asocian con los riesgos que generan los antifúngicos sistémicos. Existen interacciones importantes entre los agentes inmunosupresores y la terapia con fluconazol.

El progreso de la terapia inmunosupresora postrasplante ha mejorado la supervivencia del injerto; sin embargo, también se ha registrado un aumento en la incidencia de infecciones oportunistas, en particular por hongos y virus. En los pacientes inmunodeprimidos los datos clínicos se encuentran relativamente ausentes y los hallazgos radiológicos son poco específicos, lo que ocasiona retraso en el diagnóstico y aumento en la morbilidad y mortalidad. Otros factores que pueden complicar el diagnóstico incluyen alteración de la anatomía provocada por la intervención quirúrgica y algunas causas no infecciosas generadas por la fiebre (rechazo del injerto, reacciones medicamentosas y trastornos autoinmunitarios), que pueden imitar una infección.²⁶

Además de la terapia inmunosupresora, el esquema de vacunación recomendado para los pacientes en espera de algún órgano sólido y postrasplantados ha disminuido importantemente la manifestación de diversas infecciones. Se recomienda la aplicación de vacunas con virus inactivos y aprobadas contra hepatitis B, neumococo, *Haemophilus*, meningococos, tétanos y difteria, según la edad de cada paciente.

Vacunación contra hepatitis B: debe aplicarse antes de realizar el trasplante, completar el esquema de tratamiento y determinar los títulos de anticuerpos contra hepatitis B entre las 6 y 12 semanas después de finalizarlo. Posterior a la recepción del órgano deberán determinarse, nuevamente, los títulos del anticuerpo de superficie cada año. Si los títulos permanecen por debajo de 10 mIU/mL, deberá reiniciarse el tratamiento.

Vacuna contra influenza estacional: es la única vacuna recomendada para aplicar 6 meses antes de realizar el trasplante. Debe administrarse mínimo 1 mes después del trasplante renal y antes de iniciar la temporada anual de influenza, independientemente del estado de inmunosupresión.



Cualquier paciente intervenido quirúrgicamente por trasplante renal, con factores de riesgo por edad o quienes realizaron viajes y permanecieron en zonas endémicas, deberán recibir las vacunas que a continuación se señalan:

- Revacunación contra neumococos cada 5 años. Los pacientes sometidos a esplenectomía deben recibir la vacuna antimeningocócica Mercevac® A+C (una dosis) y otra antineumocócica, en caso de no haberla recibido.
- Revacunación contra tétanos y difteria cada 10 años.
- Hepatitis A (una dosis basal y al sexto mes si el paciente no está inmunizado).
- Antivaricela (una dosis basal y después de 2 meses en pacientes con IgG negativa).
- Triple viral (una dosis en pacientes con IgG negativa para la rubéola).
- Fiebre amarilla (pacientes procedentes de áreas endémicas: una dosis cada 10 años). Los pacientes deberán enviarse a los servicios de Sanidad Exterior y esperar un mes después de la vacunación para realizar el trasplante.

Los pacientes intervenidos por esplenectomía, además de la vacuna contra neumococo, también requieren vacunación con la rabia, encefalitis japonesa B y Salmonella typhi inactivadas, y contra el virus del papiloma e las mujeres jóvenes, antes de la exposición al virus,²⁷ según los factores de riesgo de cada paciente.

La valoración del paciente, previa y posterior al trasplante, debe incluir: historia clínica completa y detallada (antecedentes quirúrgicos, además de reportar si tuvo múltiples punciones o colocación de catéteres), exploración física completa y exámenes de laboratorio (incluida la evaluación de la función renal, obviamente, determinación de la hormona paratiroidea y

cociente calcio-fósforo). Debe realizarse un examen de serología viral: citomegalovirus, varicela-zóster, herpes simple, rubéola, Epstein-Barr, hepatitis C, HBsAg y anti-core; PCR de hepatitis C y VIH. En pacientes con nefropatía previa por virus BK, viremia de este virus. Es importante la detección de *Treponema pallidum* y *Toxoplasma*, además de la prueba PPD (Mantoux); y recabar con exactitud el calendario de vacunación. Debe realizarse urocultivo, solicitar radiografía de tórax, electrocardiograma, ecocardiograma y radiografía simple de abdomen (valoración de calcificaciones vasculares aortoilíacas y cálculos en la vía urinaria). Los adultos mayores de 50 años de edad deberán someterse a un examen testicular o mamario, según su género. Está indicada la especificación del grupo sanguíneo, número de transfusiones, tipificación HLA y anticuerpos contra el panel, cada 3 meses y después de recibir trasfusiones o alguna inmunización.

Se requiere la evaluación cautelosa y detallada del paciente que recibirá un trasplante renal, antes y después del procedimiento, que implica la participación de un equipo médico interdisciplinario, para asegurar la integridad del injerto y prevenir el rechazo a corto y largo plazo. Deben seguirse las recomendaciones y guías publicadas para el adecuado tratamiento del receptor renal y prevenir las infecciones asociadas con el trasplante.

REFERENCIAS

1. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *J Am Med Assoc* 1956;160:227-282.
2. Peña JC. Historia del trasplante renal en el INCMNSZ. *Rev Invest Clin* 2005;57:120-123.
3. The AST. Infectious Disease Community of Practice, American Society of Transplantation, Infectious Disease Guidelines for Transplantation. *Am J Transpl* 2009;9:1.
4. Fishman JA, Issa NC. Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of infection. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:273-283.

5. Dharnidharka VR, Harmon WE. Management of pediatric postrenal transplantation infections. *Semin Nephrol* 2001;21:521-531.
6. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357:2601-2614.
7. Sia IG, Paya CV. Infectious complications following renal transplantation. *Surg Clin North Am* 1998;78:95-113.
8. R Locnen SA, et al. Infectious disease complications of renal transplantation at the University of the East Ramon Magsaysay Memorial Medical Center (UERMMMC). *Phil J Microbiol Infect Dis* 2000;29:119-122.
9. Naqvi SB, Collins AJ. Infectious complications in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006;13:199-204.
10. Morris MI, Fischer SA, Ison MG. Infections transmitted by transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:497-514.
11. Roxby AC, Gottlieb GS, Limaye AP. Strongyloidiasis in transplant patients. *Clin Infect Dis* 2009;49:1411-1423.
12. Wilck, M, Fishman, JA. The challenges of infection in transplantation: donor-derived infections. *Curr Opin Transpl* 2005;10:301-306.
13. Keven K, Basu A, Re L, Tan H, et al. Clostridium difficile colitis in patients after kidney and pancreas-kidney transplantation. *Transpl Infect Dis* 2004;6:10-14.
14. Hadley S, Karchmer AW. Fungal infections in solid organ transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9:1045-1074.
15. Jha V, Chugh KS. Posttransplant infections in the tropical countries. *Artif Organs* 2002;26:770-777.
16. Schmaldienst S, Dittrich E, Hörl WH. Urinary tract infections after renal transplantation. *Curr Opin Urol* 2002;12:125-130.
17. Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO, Maki DG. A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. *Am J Med* 1990;89:255-274.
18. Hibberd PL, Tolkoﬀ-Rubin NE, Doran M, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for the prevention of urinary tract infection in renal transplant recipients. A double-blind, randomized controlled trial. *Online J Curr Clin Trials* 1992;15.
19. *Pneumocystis jiroveci* (formerly *Pneumocystis carinii*). *Am J Transplant* 2004;4:135-141.
20. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.7.2. Late infections. Tuberculosis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:39-43.
21. Drobniewski FA, Ferguson J. Tuberculosis in renal transplant units. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:768-770.
22. *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Transplant* 2004;4:37-41.
23. Agarwal SK, Gupta S, Dash SC, et al. Prospective randomized trial of isoniazid prophylaxis in renal transplant recipient. *Int Urol Nephrol* 2004;36:425-431.
24. Sakhuja V, Jha V, Varma PP, et al. The high incidence of tuberculosis among renal transplant recipients in India. *Transplantation* 1996;61:211-215.
25. Fungal infections. *Am J Transplant* 2004;4:110-134.
26. Souha Kanj. Infection in solid organ transplant recipients. Division of Infectious Diseases, Infection Control Program, American University of Beirut, Medical Center, Beirut, Lebanon, 2013.
27. Transplant Work Group. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:1-157.



Cardiotoxicidad por antracíclicos

RESUMEN

La cardiotoxicidad por antraciclina es una limitante para su prescripción; sin embargo, han sido la piedra angular de diversos esquemas quimioterapéuticos para neoplasias hematológicas y tumores sólidos. Los mecanismos de daño incluyen: inhibición de la replicación del ADN, transcripción del ARN, generación de radicales libres que dañan el ADN, peroxidación lipídica e inhibición de topoisomerasas. La dosis acumulada es uno de los principales factores de riesgo, además de la edad, enfermedades cardiovasculares asociadas y prescripción de otros agentes. Debido al pronóstico de los pacientes, se han propuesto herramientas diagnósticas y pronósticas de cardiotoxicidad como: biomarcadores (troponina I y péptido natriurético cerebral) y estudios de imagen (ecocardiografía, resonancia magnética y medicina nuclear). Las medidas preventivas de cardiotoxicidad comprenden: administración de formas pegiladas, dexrazoxane, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores beta, cada uno dirigido a distintos mecanismos fisiopatológicos. Los esfuerzos se enfocan en la estrecha vigilancia con estudios de imagen no invasivos, para identificar de forma temprana a los pacientes y seleccionar a quienes no puedan continuar con la terapia, debido al alto riesgo de padecer disfunción ventricular izquierda.

Palabras clave: cardiotoxicidad, antraciclina, disfunción ventricular.

Berenice Vicente-Hernández¹
Diego Sarre-Álvarez¹
Federico Leopoldo Rodríguez-Weber²
Enrique Juan Díaz-Greene³

¹ Residente de Medicina Interna.

² Profesor Adjunto al Curso de Medicina Interna.

³ Profesor titular del Curso de Medicina Interna.
Hospital Ángeles del Pedregal, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, México DF.

Anthracycline cardiotoxicity

ABSTRACT

The anthracyclines have been the cornerstone of various chemotherapeutic schemes for hematological malignancies and solid tumors however the cardiotoxicity produced is a limitation for use. Damage mechanisms ranging from inhibition of DNA replication, RNA transcription, generating free radicals which damage DNA and lipid peroxidation inhibition of topoisomerases. The cumulative dose is one of the major risk factors, among others such as age, presence of other cardiovascular diseases and concomitant use of other agents. Because the prognosis of patients, have sought diagnostics and prediction of cardiotoxicity such as biomarkers like a troponin I and BNP; and imaging studies such as echocardiography, MRI and nuclear medicine. Another point of interest in the issue are the preventive measures, as has been the use of pegylated forms, the use of dexrazoxane and use of ACE inhibitors and beta blockers, each one targeting to different pathophysiological mechanism. Efforts are directed to the nearby monitoring of patients with non-invasive imaging studies for early detection of patients, to establish those unable to continue therapy for high risk of developing left ventricular dysfunction.

Key words: Cardotoxicity, anthracyclines, ventricular dysfunction.

Recibido: 20 de enero 2015

Aceptado: 12 de junio 2015

Este artículo debe citarse como

Vicente-Hernández B, Sarre-Álvarez D, Rodríguez-Weber FL, Díaz-Greene EJ. Cardiotoxicidad por antracíclicos. Med Int Méx 2015;31:567-577.

ANTECEDENTES

La quimioterapia ha tenido avances importantes en el tratamiento de tumores sólidos y enfermedades malignas hematológicas. Las antraciclinas son los agentes citotóxicos con mayor efectividad y más ampliamente prescritos desde su descubrimiento, en la década de 1950, a partir del *Streptomyces peucetius*.¹ Sus mecanismos de citotoxicidad incluyen: inhibición de la replicación del ADN y transcripción de ARN, generación de radicales libres que dañan el ADN, peroxidación lipídica e inhibición de las topoisomeras II.² Las antraciclinas tienen como limitación la cardiotoxicidad dependiente de la dosis, que se observó inicialmente en el estudio de Von Hoff y su grupo, donde 2.2% de los pacientes que recibían tratamiento con doxorubicina manifestaban signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, caracterizados por disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y se encontró que un determinante importante en la insuficiencia cardíaca era la dosis acumulada de 550 mg/m², y en estudios subsecuentes se confirmarían los cambios en la FEVI con dosis acumuladas mayores de 350 mg/m².^{1,3} Además, se han detectado cambios histopatológicos en el endomiocardio, incluso con dosis de 240 mg/m² de doxorubicina o dosis únicas después de algunas horas de la administración, como: alteración de la estructura mitocondrial, contracción de la cromatina e indicios de apoptosis.¹

Las manifestaciones de cardiotoxicidad suelen aparecer cuando finaliza el tratamiento con antraciclinas. Si aparecen durante el primer año se considera "cardiotoxicidad crónica de inicio temprano" y después de ese tiempo "cardiotoxicidad crónica de inicio tardío".¹ Esta complicación ha adquirido mayor importancia en los pacientes con antecedentes de malignidad durante la infancia, quienes recibieron doxorubicina.¹ Un estudio realizado en 14,358 pacientes, en quienes se registró supervivencia a 5 años de malignidades durante la infancia y

recibieron dosis menores de 250 mg/m², reportó riesgo 2.4 veces más de padecer insuficiencia cardíaca, y el riesgo aumentó 5.2 veces con prescripción mayor de 250 mg/m².¹

Se ha reportado una forma aguda de cardiotoxicidad en una pequeña serie de pacientes, que aparece después de las dos primeras semanas de administración del fármaco, cuyas manifestaciones incluyen alteraciones en la repolarización ventricular, pericarditis y arritmias supraventriculares o ventriculares transitorias, además de la disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca congestiva aguda en 2 a 5%. El mecanismo responsable se asocia con una respuesta inflamatoria diferente a la de la lesión por cardiotoxicidad crónica.^{1,4}

La miocardiopatía inducida por antraciclinas se ha relacionado con pronóstico desfavorable, con mortalidad de 60% a 2 años.³

Factores de riesgo de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas

El principal factor de riesgo de toxicidad por antraciclinas es la dosis acumulativa.¹ El riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva asociada con la dosis acumulativa de doxorubicina es de 0.2% con dosis de 150 mg/m², de 1.6% con 300 mg/m², de 3.3% con 450 mg/m² y de 8.7% con 600 mg/m².¹ Se han identificado factores adicionales como: edad (pacientes menores de 4 años o mayores de 65), género femenino, radioterapia mediastinal, hipertensión arterial sistémica, terapia concomitante con ciclofosfamida, trastuzumab o paclitaxel y pacientes con enfermedades cardíacas, principalmente disfunción ventricular izquierda.^{1,5}

Otros fármacos asociados con cardiotoxicidad son los inhibidores de receptores de tirocinasa); algunos agentes relacionados son la bleomicina, cisplatino, 5-fluorouracilo, cape-



citabine, fludarabina, metotrexato, docetaxel, etopósido, rituximab e interferón.⁶

De acuerdo con la vía de administración se ha reportado que los bolos aumentan el riesgo de cardiotoxicidad 4.13 veces.⁷

Con la finalidad de identificar a las personas en riesgo de cardiotoxicidad se ha propuesto el desarrollo de un sistema de diagnóstico molecular-genético. En el estudio farmacogenómico de Wojnowski y su grupo encontraron cinco asociaciones significativas con polimorfismos de la oxidasa de NAD(P)H y los transportadores de doxorubicina. En pacientes con cardiotoxicidad crónica se encontró relación con una variante de la subunidad NCF4 del NAD(P)H oxidasa, y en quienes sufrieron cardiotoxicidad aguda se asoció con el polimorfismo His72Tyr en la subunidad p22phox y con la variante 7508TA de la subunidad RAC2 de la misma enzima, además de la variante Gly671Val del transportador de doxorubicina de la proteína de resistencia a multifármacos 1 (MRP1).⁷⁻⁹

McCaffrey y colaboradores propusieron un marcador genético que explicara la susceptibilidad de algunas mujeres a la doxorubicina, independientemente de la dosis. Mediante la extracción de ARN y microarreglos se encontró una disminución de 4.8 veces de la transcripción de células T leucemia-linfoma IA (TCLIA), que se expresan en el músculo esquelético y cardíaco, y es un co-activador de la proteína-quinasa B (AKT), uno de los mayores factores de supervivencia de los cardiomiocitos. También se encontró 2 veces menos grado de transcripción de ABCB1, que codifica la MDR1 (un transportador de membrana para la doxorubicina) e incrementa sus concentraciones en el corazón.⁹

Mecanismos de cardiotoxicidad

Los mecanismos por los que se produce la lesión cardíaca inducida por antracélicos se han estu-

diado principalmente en animales; sin embargo, aún es poco claro cuál tiene más relevancia en el contexto clínico.²

La cardiotoxicidad por quimioterapia se divide en tipo I y II, según los efectos del agente en los cardiomiocitos.¹

La cardiotoxicidad tipo I es causada por la muerte del cardiomiocito, ya sea por necrosis o apoptosis, no es reversible y es la variante de toxicidad más frecuente de las antracélicas. La tipo II es provocada por disfunción del cardiomiocito y puede ser reversible.¹

La cardiotoxicidad inducida por antracélicas tipo I sugiere que cada exposición al medicamento genera la muerte de los miocitos, y al ser limitada la capacidad de regeneración del corazón, provoca daño en el proceso de reestructuración ventricular.²

La eficacia de la doxorubicina en las células cancerígenas de rápida división implica el daño al ADN. La toxicidad de las antracélicas en los cardiomiocitos se relaciona con formación de radicales libres, debido a la reducción de doxorubicina por la deshidrogenasa de NADH en el complejo respiratorio tipo I mitocondrial, para formar un radical semiquinona que, posteriormente, resulta en la producción de peróxido y el radical hidroxil. También existe formación de complejos doxorubicina-hierro que generan especies reactivas de oxígeno. Los cardiomiocitos son más sensibles al estrés oxidativo causado por la doxorubicina, principalmente en pacientes que reciben dosis altas de antracélicas.¹

El daño cardíaco se asocia con la producción de especies reactivas de oxígeno; estas moléculas dañan el ADN, las proteínas y los lípidos, y provocan la disfunción y muerte del miocito. Sin embargo, Zhang y su grupo sugieren que el primer paso para el daño del miocito producido

por las antraciclinas es independiente de las especies reactivas de oxígeno.¹⁰

Existen diversas formas de topoisomerasas: la TOP2-alfa que se expresa en las células tumorales de división rápida, y la TOP2-beta en los cardiomiocitos. Las antraciclinas tienen como blanco ambas topoisomerasas.¹⁰

La detención del crecimiento tumoral de las antraciclinas se realiza mediante la unión y bloqueo de la función de la topoisomerasa II (TOP2). Las topoisomerasas alteran la estructura del ADN, intercalándose y formando complejos que interrumpen su actividad, y activan la respuesta al daño que resulta en muerte celular.¹⁰

Otros mecanismos de inducción de apoptosis se asocian con la vía de la mitocondria, el citocromo C y la caspasa 3. El citocromo C se encuentra en la mitocondria y la producción de radicales de oxígeno induce su liberación; esto sugiere que los radicales de oxígeno provocan la apoptosis. Se ha demostrado la liberación del citocromo C, después de recibir las dosis de antraciclinas en los miocitos.^{1,10} Otro mecanismo de daño del ADN que produce apoptosis se inicia cuando la antraciclina se intercala entre los pares de bases del ADN y genera la interacción no covalente que inhibe la síntesis del ARN y daño oxidativo del ADN, además de suprimir la expresión y actividad de los factores de transcripción que modulan la síntesis de los sarcómeros, principalmente el GATA4, que regula la diferenciación, síntesis y supervivencia de los miocitos, a través de la mediación de genes antiapoptóticos.¹¹ La expresión de GATA4 disminuye por la terapia con antraciclinas; sin embargo, su sobreexpresión, que se logra con bloqueadores alfa adrenérgicos, suprime la cardiotoxicidad.²

Los estudios experimentales han encontrado que los ratones sin el gen para el receptor de angiotensina tipo II no expresan cardiotoxicidad

inducida por la doxorubicina; sin embargo, aún no se estudia en humanos.⁴

En las biopsias de endomiocardio de pacientes en tratamiento con antraciclinas se han detectado cambios ultraestructurales como: pérdida de las miofibrillas, dilatación del retículo sarcoplásmico y vacuolización citoplasmática. Un paso temprano en la ruptura de los sarcómeros es la degradación de la titina, que resulta en sarcopenia, característica de los pacientes con insuficiencia cardiaca relacionada con antraciclinas.²

Criterios diagnósticos del *The Cardiac Review and Evaluation Committee (CRCE)*

De acuerdo con los criterios establecidos para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca relacionada con la quimioterapia, es suficiente la identificación de alguno de los siguientes cuatro:

1. Cardiomiopatía caracterizada por disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y disfunción de la movilidad global o más severa en el *septum*.
2. Síntomas de insuficiencia cardiaca.
3. Signos asociados con insuficiencia cardiaca (S3 o taquicardia).
4. Disminución de la FEVI mínimo de 5%, a menos de 55%, acompañado de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, o disminución mínima de 10%, por debajo de 55%, sin síntomas o signos de insuficiencia cardiaca.^{12,13}

Biomarcadores de cardiotoxicidad

Los biomarcadores representan una herramienta diagnóstica alterna para la detección de cardiotoxicidad temprana (daño miocárdico específico).⁶



La troponina I es el biomarcador más importante para detectar los cambios de la función ventricular izquierda temprana: su elevación sugiere la muerte de miocitos.⁶ El mecanismo responsable de la liberación de troponina después de la quimioterapia no está bien definido, pero se ha demostrado el origen no isquémico de su elevación.⁶ Se han detectado concentraciones positivas de troponina I en 30-34% de los pacientes que reciben quimioterapia cardiotoxicidad, con elevación plasmática mayor de 0.50 ng/mL entre 12 y 72 horas después de recibir el tratamiento. Los pacientes con esta elevación muestran disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo después de 7 meses. Otros estudios consideran como valor de corte las concentraciones de troponina I de 0.01-0.08 ng/dL y en los pacientes con elevaciones tempranas de troponina I se pronostica la severidad de la disfunción ventricular; quienes mantuvieron concentraciones elevadas de troponina I durante un mes, mostraron mayor decremento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y aumento de 85% del riesgo de eventos cardíacos mayores en comparación con los que solo tuvieron elevadas concentraciones en fases tempranas. Las concentraciones persistentes de troponina I se asocian con valor predictivo negativo de 99% de cardiotoxicidad, y se considera un marcador de bajo riesgo, por lo menos durante el primer año.⁶

Otro biomarcador estudiado es el péptido natriurético cerebral (BNP) y el péptido natriurético atrial (ANP), que son los más sensibles para detectar cardiotoxicidad aguda, en especial la cardiomiopatía con sobrecarga, donde se observa un incremento de disfunción ventricular subclínica transitoria en pacientes que reciben CHOP, y como diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva.^{4,6} El valor de corte para BNP no está definido, pero se considera significativo cualquier elevación de éste; sin embargo, el estudio de Okumura y colaboradores, cuyo valor

de corte fue de 40ng/L, no se correlacionó con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, pero se asoció con evolución a insuficiencia cardíaca en pacientes con leucemia aguda.¹⁴ Sandri y su grupo realizaron un estudio en pacientes que recibían altas dosis de antracíclicos, con diferentes valores de corte según el género y la edad. En hombres menores de 50 años se consideró significativo el valor >88 ng/L y en mayores de 50 años >227 ng/L. En mujeres menores de 50 años >153 ng/L y en mayores de 50 años >334 ng/L, asociado con disfunción cardíaca futura.¹²

Pichon y sus colaboradores encontraron que el péptido natriurético cerebral era predictor para insuficiencia cardíaca congestiva, con sensibilidad de 83.3% (CI 52-97%) y especificidad de 90.2% (CI 86-94%), con punto de corte de 51.3 ng/L en pacientes con cáncer de mama.¹⁵

Cambios electrocardiográficos

En pacientes con cardiotoxicidad aguda se han identificado: arritmias transitorias, cambios del segmento ST y onda T, datos electrocardiográficos sugerentes de síndrome de pericarditis-miocarditis y, en los casos más severos, descompensación cardíaca aguda.

Los marcadores electrocardiográficos para evaluar cardiotoxicidad aguda son el QT y la dispersión del QT corregidos, calculado con la fórmula de Bazett (mayor de 0.50 segundos).⁴

Estudios de imagen para cardiotoxicidad

Ecocardiografía bidimensional

Se considera parte de la estrategia convencional para la detección temprana de cardiotoxicidad. Es un método no invasivo, aporta información de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, de la morfología cardíaca, el tamaño de las cámaras y la función valvular y diastólica.¹¹

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo es un potente factor predictivo de la evolución clínica, además de la variable más utilizada para evaluar la función sistólica basal y durante la quimioterapia;³ ha sido la recomendación de 3 consensos internacionales. Su valor pronóstico en esa población específica es todavía controvertido, pues tiene sensibilidad y valor predictivo bajo para detectar lesión miocárdica subclínica; sin embargo, la monitorización secuencial de la función cardíaca durante la quimioterapia es importante para la detección precoz de la disfunción del ventrículo izquierdo. La *American Heart Association* recomienda la vigilancia estrecha de la función cardíaca de adultos durante el tratamiento con antraciclinas, pero no especifica los métodos. La ecocardiografía es el método de elección de monitorización de la función cardíaca; se realizan evaluaciones a los 3, 6 y 12 meses después de finalizar el tratamiento.^{3,16}

La cardiotoxicidad se ha definido con diversas clasificaciones. Las guías proponen la reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo >5%, hasta llegar a un valor <55% con síntomas de insuficiencia cardíaca, o reducción asintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo >10% hasta llegar a <55%.³

Un estudio en pacientes con linfoma no Hodgkin tratados con doxorubicina reportó reducción significativa de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) con dosis acumulativas bajas que pronosticaban la cardiotoxicidad; sin embargo, en pacientes con cáncer de mama, tratadas con epirrubicina, no mostraron correlación con la cardiotoxicidad, pero se ha demostrado la utilidad en la evaluación secuencial de la FEVI.³

Los marcadores de la función diastólica y sistólica incluyen parámetros ecocardiográficos como: diámetro del ventrículo izquierdo al final de la diástole (LVDd) y diámetro del ventrículo izquierdo al final de la sístole (LVDs), el cociente

E/A (velocidad del flujo pico temprano-velocidad del flujo pico atrial) para función diastólica y el tiempo de desaceleración, principalmente el LVDd.¹⁷

Las alteraciones de la función diastólica pueden preceder a la disfunción sistólica. Las anomalías de los parámetros diastólicos corresponden a un signo temprano de disfunción del ventrículo izquierdo en los pacientes que reciben quimioterapia. Un estudio en pacientes con leucemia aguda, a quienes se administraron 2 a 6 ciclos de quimioterapia con antraciclinas, mostró que las alteraciones de la función diastólica aparecieron muy tempranamente, después de iniciar la quimioterapia, con una reducción significativa del cociente E/A y prolongación del tiempo de desaceleración y de relajación isovolumétrica antes de disminuir la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.¹⁷

Strain basal bidimensional

Es una técnica cuantitativa automática para la medición de la función del eje longitudinal global a partir de imágenes en escala de grises.³

La deformación tisular longitudinal se realiza mediante la evaluación del desplazamiento, con la técnica de *speckle tracking* a lo largo del ciclo cardíaco completo. El *strain* longitudinal global se calcula a partir de la media de 18 segmentos cardíacos.³ Algunos estudios evidencian la superioridad del *strain* basal bidimensional respecto de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en la evaluación del paciente en quimioterapia y su valor pronóstico en quienes padecen insuficiencia cardíaca aguda, además de la detección oportuna de cardiotoxicidad.³ El valor de corte del *strain* longitudinal es <19%, con sensibilidad de 74%, especificidad de 73%, VPP de 53% y VPN de 87%. La disminución de más de 10% del *strain* longitudinal es predictivo de cardiotoxicidad subsecuente ($p=0.011$).¹⁸



Sawaya y su grupo encontraron que la disminución del *strain* longitudinal y la elevación de la troponina I después de 3 meses es predictiva de cardiotoxicidad en los siguientes 6 meses. El número de segmentos anormales (disminución del *strain* longitudinal mayor de 10%) después de 3 meses también fue un factor predictivo de cardiotoxicidad ($p < 0.01$). La principal conclusión del estudio fue que mediante ecocardiografía y medición de la troponina I, es posible detectar alteraciones miocárdicas que pronostican la futura disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes que reciben antraciclina o trastuzumab, con un valor predictivo negativo confiable, con 3% de probabilidad de decremento de la FEVI a 3 meses en pacientes sin disminución mayor de 10% del *strain* longitudinal y elevación de la troponina.¹⁸

Ecocardiografía tridimensional

La ecocardiografía tridimensional en tiempo real (RT3DE) puede captar el volumen completo del ventrículo izquierdo y permite la identificación exacta del vértice verdadero del corazón. Jacobs y sus colaboradores compararon la ecocardiografía bidimensional y tridimensional *versus* resonancia magnética de corazón, con la finalidad de calcular con exactitud el volumen telediastólico, telesistólico y la fracción de eyección. La determinación de los volúmenes del ventrículo izquierdo, mediante RT3DE, tuvo alta correlación con los valores obtenidos con la resonancia magnética; por lo tanto, la determinación del volumen del ventrículo izquierdo y el cálculo de la FEVI mediante RT3DE constituyen un método rápido, exacto, reproducible y eficaz que los métodos bidimensionales convencionales.³

Este estudio puede realizarse con medio de contraste, lo que mejora la exactitud y reproducibilidad de las determinaciones de los volúmenes del ventrículo izquierdo en pacientes con mala

calidad de imágenes, y mejora la evaluación del movimiento de las paredes.³

Ventriculografía isotópica con adquisición sincronizada múltiple (MUGA)

En cuanto a los métodos de medicina nuclear para detectar cardiotoxicidad, también considerado como el patrón de referencia para la medición seriada de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), se encuentra la ventriculografía con radionucleótido o también llamada angiocardiógrafa con radionucleótidos equilibrada (MUGA). Es una prueba no invasiva que utiliza eritrocitos marcados con tecnecio 99 (^{99}Tc).¹⁹

La determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por MUGA tiene menor variabilidad entre observadores (<5%) y no utiliza el modelo geométrico; por lo tanto, junto con la ecocardiografía, es el método más aceptado para valorar la FEVI en pacientes que reciben tratamiento antineoplásico.

Esta prueba puede realizarse con el paciente en reposo o en ejercicio, y ayuda a detectar la disfunción ventricular en etapas más tempranas.³

Entre sus desventajas comprende: exposición a la radioactividad y limitada información de la estructura cardíaca y la función diastólica.³

Resonancia magnética cardíaca (RMC)

Es el patrón de referencia para la evaluación de los volúmenes, masas y fracción de eyección del ventrículo izquierdo.³ Tiene elevada reproducibilidad y delimitación del endocardio respecto de la trabeculación; por lo tanto, es una buena técnica para valorar la función del ventrículo izquierdo.³ La *American Heart Association* ha establecido a la resonancia magnética cardíaca como el método de tamizaje para cardiopatía

asociada con quimioterapia y, aunque no es tan ampliamente utilizada, ofrece ciertas ventajas en comparación con la ecocardiografía en pacientes obesos, además de considerarse, por excelencia, el patrón de referencia para medir la función del ventrículo izquierdo.¹⁷ Tiene la capacidad de demostrar cambios miocárdicos subclínicos que aparecen antes de la disfunción ventricular; es la única prueba capaz de detectar el edema miocárdico, característico de las lesiones miocárdicas agudas (se observan zonas con aumento de la señal en T2-W); se ha encontrado que los pacientes con aumento de la señal miocárdica, quienes recibieron antraciclinas y trastuzumab, tienen disfunción del ventrículo izquierdo.¹⁷

El mapeo miocárdico en T1 es una técnica que calcula el volumen de distribución del gadolinio en el miocardio, que se encuentra aumentado en pacientes con fibrosis miocárdica difusa o con enfermedad infiltrativa; sin embargo, hacen falta estudios que determinen su utilidad en el pronóstico de disfunción ventricular.¹⁷

Prevención

En cuanto a las intervenciones preventivas de la cardiotoxicidad se encuentra la prescripción de formas pegiladas liposomales, que disminuyen las concentraciones circulantes de doxorubicina libre, con la obtención selectiva del agente por las células tumorales, y disminución de la cardiotoxicidad, aún con dosis mayores a 500 mg/m² en 22% de los casos.^{1,5,11} También se ha considerado la forma de administración, preferentemente en infusiones y no en bolos.⁵

El antioxidante probucol también se ha prescrito para prevenir la disminución de la función del ventrículo izquierdo en modelos animales con cardiotoxicidad asociada con doxorubicina.¹

El carvedilol, un beta bloqueador adrenérgico, se prescribe como cardioprotector debido a sus

propiedades antioxidantes, mediante el aumento de la expresión del GATA4.¹ La vitamina E no ha demostrado eficacia para prevenir la disfunción del ventrículo izquierdo en modelos animales.^{1,11}

El dexrazoxane, que previene la formación de radicales hidroxil y es un quelante de hierro, ha disminuido la incidencia de insuficiencia cardíaca y previene la disminución de la función ventricular izquierda (disfunción contráctil). Es el único fármaco aprobado por la FDA para prevenir la cardiotoxicidad. El efecto protector se observó en pacientes que recibían, incluso dosis de 300 mg/m²; sin embargo, también atenuaba la eficiencia quimioterapéutica de la doxorubicina, por lo que se recomienda sólo en pacientes que recibirán dosis mayores de 300 mg/m². Uno de sus mecanismos protectores se asocia con las topoisomerasas II beta, que previenen la ruptura de la cadena de ADN y la muerte celular, con la subsiguiente disminución de los marcadores de muerte de miocitos, como la elevación de troponina I.^{1,2,10}

Otros agentes que han demostrado reducción de la cardiotoxicidad en pacientes con riesgo incrementado, en quienes se eleva la concentración de troponina I durante el tratamiento, son enalapril y metoprolol, que previenen la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de forma tardía.^{1,7} Sin embargo, un ensayo clínico prospectivo no demostró reducir el riesgo de cardiotoxicidad en pacientes que recibían doxorubicina, pero la incidencia de insuficiencia cardíaca subclínica no fue significativamente menor en el grupo que recibió metoprolol.⁷

En un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con linfoma no Hodgkin, que recibieron por primera vez terapia con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), evaluó la administración simultánea de valsartán (80 mg/día) y CHOP, y encontró que no provocaron dilatación ventricular derecha, elevación del



péptido natriurético cerebral, prolongación del segmento QT corregido o de la dispersión del QT después de la terapia con CHOP.⁴

De acuerdo con un modelo de cardiotoxicidad inducida por trastuzumab, se planteó que al aumentar la señal del erbB2 antes o al momento de la administración por antraciclina, puede funcionar como cardioprotector. En animales se ha administrado neuregulina recombinante y se ha observado disminución de la cardiotoxicidad, pero al tratarse de un factor de crecimiento epidérmico, se plantea la posible estimulación del crecimiento tumoral.²

En ratones se ha prescrito nitrato inorgánico como suplemento dietético durante la administración de doxorubicina, a razón de 400% de lo que recomienda la Organización Mundial de la Salud, se observa disminución de la disfunción ventricular, muerte celular, estrés oxidativo y daño mitocondrial, sin disminuir el efecto anti-neoplásico de la doxorubicina.²⁰

Otra forma de disminuir la cardiotoxicidad por antraciclina es con ejercicio aeróbico, con una frecuencia de 95 minutos.^{2,21} Esto se fundamenta en varios estudios, principalmente en modelos murinos, en los que se ha encontrado que el ejercicio aeróbico aumenta la función sistólica y diastólica, disminuye la reestructuración cardíaca patológica, y de esta manera evita la dilatación del ventrículo izquierdo, al mismo tiempo que aumenta la tolerancia al ejercicio y la resistencia a la fatiga en pacientes con insuficiencia cardíaca. Protege al corazón contra los radicales libres de oxígeno mediante la activación de procesos endógenos antioxidantes, como aumento de la expresión de enzimas antioxidantes (glutatión peroxidasa 1, catalasa y superóxido manganeso dismutasa), que disminuyen la producción de radicales libres de oxígeno.² También se ha encontrado que regula las señales proapoptóticas, como la disminución

de la expresión del p53 (mediador apoptótico) y aumento del GATA-4.¹

Tratamiento de la cardiotoxicidad

En pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo, durante o después de recibir antraciclina, es importante considerar y descartar otras causas de insuficiencia cardíaca, principalmente enfermedad arterial coronaria en pacientes adultos con factores de riesgo, en los que debe descartarse isquemia.¹

El criterio de interrupción del tratamiento con antraciclina se establece cuando disminuye a más de 5% la fracción de eyección, hasta llegar a un valor inferior de 50 a 55% o reducción asintomática de más de 10% de su fracción de eyección inicial.³ En pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor de 30% deberá suspenderse el tratamiento con antraciclina.¹⁷

El estudio de Jensen y su grupo, efectuado en 92 pacientes con cáncer de mama que recibieron epirrubina, evaluó el tratamiento inicial con furosemida y digoxina, y posteriormente con enalapril o ramipril. Los resultados mostraron que después de 3 meses, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo regresa a porcentajes normales o cerca de lo normal.²²

Hasta el momento no existen tratamientos específicos para la insuficiencia cardíaca inducida por las antraciclina, por lo que se prescribe el tratamiento de elección de la insuficiencia cardíaca congestiva: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, beta-bloqueadores y diuréticos de asa para equilibrar el volumen.¹

CONCLUSIONES

Debido a que con los actuales esquemas antineoplásicos se logra la curación de distintos

tipos de cánceres, la cardiotoxicidad es una alteración con la que se tendrá cada vez más contacto. Es importante recordar su definición: disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, mínimo 5%, por debajo de 55%, concomitante con signos y síntomas de fracción de eyección o disminución de al menos 10% por debajo de 55% sin síntomas o signos de fracción de eyección,^{12,13} además de considerar los criterios diagnósticos para prevenir la insuficiencia cardíaca como tal y el empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes.

Diversos estudios de imagen han aportado suficiente evidencia para considerarlos en el seguimiento de los pacientes que reciben quimioterapia con agentes cardiotoxicos. No debe dudar en utilizarlos para evitar el deterioro funcional de este grupo de pacientes.

La cardiotoxicidad por antraciclinas representa un riesgo latente en los pacientes que reciben quimioterapia y aumenta si existen otros factores de riesgo concomitante; sin embargo, es algo que puede prevenirse, incluso limitarse. Resultan interesantes los diferentes puntos de estudio de medidas preventivas, que van desde formas de administración, intervenciones farmacológicas para limitar la reestructuración cardíaca, y que funcionan en zonas específicas de la fisiopatología, y otros como el ejercicio aeróbico, que nos brinda un método sencillo de preservar la función cardíaca de los pacientes expuestos.

Aún se estudia el tratamiento y la prevención de la cardiotoxicidad, además de establecer la estrategia para obtener un beneficio absoluto del paciente.

REFERENCIAS

- Volkova M, Russell R. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev* 2011;7):214-220.
- Sawyer D, Peng X, Pentassuglia L, et al. Mechanism of anthracycline cardiac injury: Can we identify strategies for cardioprotection? *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53(2):105-113.
- Plana J. La quimioterapia y el corazón. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64(5):409-415.
- Nakamae H, Tsumura K, Terada Y. Notable Effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone. *Am Cancer Soc* 2005(104)11:2492-2498.
- Smith L, Cornelius V, Plummer C, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer* 2010;10: 337.
- Dolci A, Dominici R, Cardinale D, et al. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-Induced cardiotoxicity. Systematic Review of the literature and recommendations for use. *Am J Clin Pathol* 2008;130:688-695.
- Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, et al. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: A prospective, parallel-group, randomized, controlled study with-36 month follow-up. *Am J Hematol* 2010;85(11):894-896.
- Wojnowski L, Kulle B., Schirmer M, et al. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation* 2005;112:3754-3762.
- McCaffrey T, Tziros C, Lewis J, et al. Genomic Profiling reveals the potential role of TCL IA and MDR 1 Deficiency in chemotherapy- Induced cardiotoxicity. *Int J Biol Sci* 2013;9(4):350-360.
- Sawyer D. Anthracyclines and heart failure. *N Engl J Med.* 2013; 368(12):1154-1156.
- Zhang Y, Shi J, Li Y, et al. Cardiomyocyte death in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Arch Immunol Ther Exp* 2009;57(6):435-445.
- Sandri M, Salvatici M, Cardinale D, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem* 2005;51:1405-1410.
- Saidi A, Alharethi R. Management of chemotherapy induced cardiomyopathy. *Current Cardiol Rev* 2011;7(4):245-249.
- Okumura H, Iuchi K, Yoshida T, et al. Brain natriuretic peptide is a predictor of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Acta Haematol* 2000;104:158-163.
- Pichon M, Cvitkovic F, Hacene K, et al. Drug-induced cardiotoxicity studied by longitudinal B-type natriuretic peptide assays and radionuclide ventriculography. *In vivo* 2005;19:567-576.
- Sawaya H, Sebag I, Plana JC, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy- treated patients. *Am J Cardiol* 2011;107:1375-1380.
- Jiji R, Kramer C, Salerno M. Non-invasive imaging and monitoring cardiotoxicity of cancer therapeutic drugs. *J Nucl Cardiol* 2012;19(2):377-388.
- Sawaya H, Sebag I, Plana JC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction



- of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:596-603.
19. De Geous-Oeq L, Mavinkurve-Groothuis A, Bellersen L, et al. Scintigraphic techniques for early detection of cancer treatment-induced cardiotoxicity. *J Nucl Med* 2011;52:560-571.
 20. Xi L, Zhu S, Das A, et al. Dietary inorganic nitrate alleviates doxorubicin cardiotoxicity: mechanisms and implications. *Nitric Oxide* 2012;26(4):274-284.
 21. Scott J, Khakoo A, Mackey J, et al. Modulation of anthracycline-induced cardiotoxicity by aerobic exercise in breast cancer: current evidence and underlying mechanisms. *Circulation* 2011;124(5):642-650.
 22. Jensen B, Nielsen S, Skovsgaard T. Treatment with angiotensina-converting-enzyme inhibitor for epirubicin-induced dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1996;347(8997):297-299.

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.



Actualidades en la definición, fisiopatología y tratamiento de la lesión pulmonar aguda

RESUMEN

El síndrome de dificultad respiratoria aguda se origina por una lesión pulmonar inflamatoria, concomitante con diversos eventos celulares y moleculares que provocan la lesión de la membrana alveolo-capilar, lo que resulta en incremento de la permeabilidad y el subsecuente edema intersticial y alveolar. El diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria aguda se establece con datos clínicos, radiográficos y de oxigenación. Esta enfermedad incluye factores de riesgo, hipoxemia resistente a FiO_2 elevada, disminución de la distensibilidad pulmonar, incremento del corto-circuito intrapulmonar e infiltrados pulmonares bilaterales sin evidencia de edema pulmonar cardiogénico. El tratamiento se sustenta en prescripción de líquidos, ventilación pulmonar protectora con bajos volúmenes corrientes, presión positiva al final de la espiración, soporte de la función multiorgánica y fármacos para la enfermedad de base. El objetivo de este trabajo es revisar los conceptos actuales relacionados con el síndrome de dificultad respiratoria.

Palabras clave: síndrome de dificultad respiratoria, hipoxemia, ventilación protectora.

News in the definition, pathophysiology and management of acute lung injury

ABSTRACT

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is secondary to lung injury and inflammation and is accompanied by many cellular and molecular processes, that results in injury to the alveolar-capillary membrane, increased permeability and subsequent interstitial and alveolar edema. Since no specific clinical sign or diagnostic test has not yet been described that identifies ARDS, its diagnosis is based on a constellation of clinical, hemodynamic and oxygenation criteria. The hallmarks of ARDS included the presence of risk factors, for the development of the disease, severe hypoxemia with a relatively high FiO_2 , decreased pulmonary compliance, bilateral pulmonary infiltrates and no clinical evidence of cardiogenic pulmonary edema. Current ARDS treatment involves judicious fluid management, protective lung ventilation with low tidal volumes and positive end expiratory pressure, multi-organ support and treatment of the underlying cause. The aim of this paper is to review current concepts about ARDS.

Key Words. Acute respiratory distress syndrome, hypoxemia, protective ventilation.

Raúl Carrillo-Esper¹
Teresa de la Torre-León²
Carlos Alberto Carrillo-Córdova³
Dulce María Carrillo-Córdova²

¹ Intensivista, Fundación Clínica Médica Sur.

² Residente de Medicina Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur

³ Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México

Recibido: 12 de febrero 2015

Aceptado: 4 de mayo 2015

Correspondencia

Dr. Raúl Carrillo Esper
Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur.
revistacma95@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Carrillo-Esper R, de la Torre-León T, Carrillo-Córdova CA, Carrillo-Córdova DM. Actualidades en la definición, fisiopatología y tratamiento de la lesión pulmonar aguda. Med Int Méx 2015;31:578-589.



La lesión pulmonar aguda y el síndrome de dificultad respiratoria aguda tienen una incidencia de 5 a 80/100,000/año y de 7 a 10%, respectivamente, de pacientes internados en una unidad de terapia intensiva, quienes cumplen con los criterios para establecer el diagnóstico. Según una serie revisada, la mortalidad varía de 25 a 75% y suele relacionarse con sepsis e insuficiencia orgánica múltiple, y sólo en 9 a 19% de los casos con hipoxemia resistente al tratamiento. Estos datos se conocen por el mejor entendimiento de la fisiopatología y los adelantos en el tratamiento ventilatorio.^{1,2}

La diferencia entre lesión pulmonar aguda (LPA) y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) se relaciona con la magnitud de la hipoxemia. En los pacientes con lesión pulmonar aguda la relación $\text{PaO}_2\text{-FiO}_2$ es menor de 300, y con síndrome de dificultad respiratoria aguda es mayor de 200. El complejo LPA-SDRA puede ser primario o secundario; el primario ocurre cuando el factor desencadenante es pulmonar (neumonía, contusión pulmonar o broncoaspiración) y el secundario o extrapulmonar aparece cuando el disparador no tiene origen pulmonar (principalmente por sepsis; otras causas incluyen traumatismos, pancreatitis, quemaduras, etc.). De acuerdo con diferentes estudios, el primario o pulmonar es el más frecuente, pues afecta de 55 a 75% de los casos.^{3,4}

El objetivo de este estudio es revisar los conceptos actuales relacionados con la definición, fisiopatología y tratamiento de la lesión pulmonar aguda.

Definición

En 1967 Ashbaugh y sus colaboradores⁵ describieron una nueva enfermedad distinguida por hipoxemia resistente al tratamiento, taquipnea, disminución de la distensibilidad pulmonar y detección de infiltrados difusos en la radiografía

de tórax. A partir de este concepto se han sugerido diferentes definiciones para abordar el mismo problema clínico-fisiopatológico, con la finalidad de unificar criterios y establecer el diagnóstico y estrategia de tratamiento adecuados.

En 1988 Murray y su grupo⁶ propusieron el Score de lesión pulmonar, que evalúa el grado de hipoxemia, nivel de presión positiva al final de la espiración (PPFE), distensibilidad pulmonar y extensión de los infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax; sin embargo, no se validó satisfactoriamente, tuvo poca repercusión y dejó de utilizarse para la evaluación y el estudio de los pacientes con lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda.

En 1994 el Consenso Americano-Europeo estableció una nueva definición, para que los clínicos e investigadores unificaran criterios al evaluar la gravedad de la lesión pulmonar, facilitar el desarrollo de estudios clínicos mediante la práctica homogénea e identificar a los pacientes que pudieran beneficiarse de las diferentes terapias. Esta definición consistió en criterios clínicos, gasométricos y radiográficos.

- Hipoxemia grave de manifestación aguda
- Infiltrados pulmonares bilaterales
- Sin evidencia de hipertensión de la aurícula izquierda
- $\text{PaO}_2\text{-FiO}_2$ menor de 300 en pacientes con lesión pulmonar aguda
- $\text{PaO}_2\text{-FiO}_2$ menor de 200 en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda
- Presión capilar pulmonar menor de 18 mmHg

Aunque fue aceptada ampliamente y se utilizó para implementar diferentes estudios clínicos, tuvo sus desventajas y diversos autores cuestionaron su validez.^{7,8} De acuerdo con los criterios

del Consenso Americano-Europeo, un estudio que utilizó como patrón de referencia los hallazgos de una autopsia, demostró en los pacientes con factores de riesgo sensibilidad de 75% y especificidad de 84% para establecer el diagnóstico de lesión pulmonar aguda-síndrome de dificultad respiratoria aguda y en quienes tuvieron factores de riesgo pulmonares, sensibilidad de 61% y especificidad de 69%; sin embargo, estos porcentajes se incrementaban entre 85 y 78%, respectivamente, cuando los factores de riesgo eran extrapulmonares.⁹

Por lo anterior, en el año 2005 Ferguson logró un nuevo consenso basado en los criterios Delphi (Consenso Delphi), donde se establecieron puntos definitorios. En ese consenso se agregaron la distensibilidad, la dosis de presión positiva al final de la espiración y los factores predisponentes. La diferencia entre el Consenso Americano-Europeo *versus* Consenso Delphi sugiere que este último tiene mejor especificidad, pero menor sensibilidad para establecer el diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria aguda.^{10,11}

En el año 2011 se reunió un nuevo grupo de expertos, encabezados por Ranieri, para desarrollar la Definición de Berlín. En este consenso, la clasificación del síndrome de dificultad respiratoria aguda comprende la relación $\text{PaO}_2\text{-FiO}_2$ y las 4 variables clásicas para establecer su diagnóstico: distensibilidad pulmonar ($< 40 \text{ mL/cmH}_2\text{O}$), detección de infiltrados pulmonares, presión positiva al final de la espiración ($>10 \text{ cmH}_2\text{O}$) y volumen-minuto ($>10 \text{ L/min}$). Con esta nueva definición se eliminó el criterio de presión capilar pulmonar. En la validación de la definición se encontró que las 4 variables clásicas no tenían repercusión en la evaluación pronóstica, por lo que fueron eliminadas. A diferencia de la nueva reclasificación de $\text{PaO}_2\text{-FiO}_2$, dividen al síndrome de dificultad respiratoria aguda en medio, moderado y grave, con una fuerte correlación

pronóstica con la supervivencia, mortalidad y días de ventilación mecánica.¹² Para establecer el diagnóstico, los pacientes deben evaluarse de acuerdo con los factores de riesgo, el patrón evolutivo y la incorporación del estudio ecocardiográfico para descartar el edema de origen hidrostático.

Fisiopatología e inmunopatogénesis

La lesión de la unidad alveolo-capilar es la característica fundamental de los pacientes con lesión pulmonar aguda-síndrome de dificultad respiratoria aguda. El desencadenante primario o secundario, induce una enérgica reacción inmunoinflamatoria a nivel alveolo-endotelial, que resulta en incremento de la producción de citocinas proinflamatorias, principalmente del factor de necrosis tumoral (FNT), IL-1 e IL-6. A su vez activa, al endotelio vascular, que modifica su función y se torna proinflamatorio y procoagulante, para provocar trombosis microvascular, expresión de moléculas de adhesión y reclutamiento de polimorfonucleares que migran al intersticio pulmonar, donde generan mayor daño estructural e inflamación por la liberación de su contenido enzimático, evento que se potencia por mediadores adicionales como: fosfolipasa A-2, endotelina y angiotensina 2. Debido al efecto de los mediadores químicos y los procesos fisiopatológicos, se incrementa la permeabilidad endotelial y favorece la acumulación de líquido (edema) en el intersticio y el alveolo, con elevada concentración de proteínas. El surfactante se altera en función y estructura, y por la lesión de los neumocitos tipo II disminuye su síntesis, lo que resulta en colapso alveolar.¹³

Los eventos anteriores explican las características fundamentales de los pacientes con lesión pulmonar aguda-síndrome de dificultad respiratoria aguda (LPA/SDRA), de las que destacan: disminución de los volúmenes pulmonares (en especial de la capacidad funcional residual),



incremento del cortocircuito intrapulmonar (Q_s/Q_t), aumento del espacio muerto (V_d/v_t), hipertensión pulmonar, disfunción ventricular derecha, incremento del agua pulmonar extravascular y disminución de la distensibilidad pulmonar.¹³

La afectación pulmonar de pacientes con LPA/SDRA es heterogénea y no daña todo el parénquima, como se pensaba en las descripciones originales de la enfermedad. Estudios de tomografía computada, realizados en la década de 1980, fueron clave para comprender el comportamiento y la cinética del colapso alveolar, también conocido como “*Baby lung*”. Este término, introducido por Gattinoni, constituyó un parteaguas de nuevas alternativas ventilatorias basadas en el tratamiento de la apertura alveolar, presión positiva al final de la espiración (PPFE) y volúmenes corrientes bajos, dejando a un lado el tratamiento tradicional con volúmenes corrientes elevados y PPFE baja, lo que condicionaba mayor daño alveolar, inflamación, hemorragia y barotrauma, según diversos estudios.^{14,15}

El concepto “*Baby lung*” sugiere tres diferentes áreas pulmonares con afectación heterogénea en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda: la zona pulmonar con mayor daño incluye las regiones dependientes (aparece mayor colapso alveolar y derrame pleural), seguida de la zona intermedia (distinguida por colapso incompleto) y, por último, las zonas menos dependientes (donde aparece adecuada integridad de la unidad alveolo-capilar (no son zonas alveolares completamente sanas, sino que tienen mejor elasticidad, pero son más susceptibles de evolucionar a lesión pulmonar debido a protocolos de ventilación). Este concepto de compartimentalización pulmonar condujo a la adecuación del patrón ventilatorio, con la finalidad de permitir la apertura de las unidades colapsadas y evitar la sobredistensión de las zonas sanas.

Tratamiento ventilatorio en pacientes con lesión pulmonar aguda-síndrome de dificultad respiratoria aguda (LPA/SDRA)

El tratamiento de LPA/SDRA se sustenta en el control del factor desencadenante, ya sea primario o secundario, y en la ventilación mecánica. Se han intentado diferentes abordajes farmacológicos y no farmacológicos; sin embargo, no han demostrado mayor supervivencia, aunque algunos pueden mejorar la oxigenación (Cuadro 1).

El objetivo inicial de la ventilación mecánica en pacientes con LPA/SDRA consistía en mantener la oxigenación adecuada y niveles óptimos de $PaCO_2$, con base en elevadas presiones transpulmonares, volúmenes corrientes altos (10 a 12 mL/kg) y niveles variables de presión positiva al final de la espiración. Diferentes estudios mostraron que esta técnica ventilatoria no solo beneficiaba a los pacientes, sino que incrementaba el grado de lesión pulmonar y la mortalidad, lo que condujo a describir diferentes mecanismos de lesión pulmonar asociados con la ventilación, principalmente barotrauma, biotrauma, volutrauma y atelectrauma.¹⁶

Por lo anterior, las metas de la ventilación mecánica en estos pacientes han cambiado radicalmente en los últimos años. En la actualidad se tiene especial atención en proteger la integridad de las unidades alveolo-capilares sanas y favorecer la recuperación de las lesionadas, mediante la disminución de los mecanismos de lesión pulmonar asociados con la ventilación. A partir de la comprensión del comportamiento dinámico y localizado de los alveolos en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda, se desarrollaron nuevas estrategias ventilatorias como: técnica ventilatoria protectora con volúmenes corrientes bajos, técnicas de apertura alveolar (reclutamiento alveolar), decúbito prono y titulación de la presión positiva al final de la espiración

Cuadro 1. Terapias no ventilatorias en pacientes con lesión pulmonar aguda-síndrome de dificultad respiratoria aguda (LPA-SDRA)

Tratamientos alternativos del SDRA	Diseño del estudio	Intervención	Resultados	Recomendación
Estudios clínicos				
Corticoesteroides	Ensayo clínico aleatorizado	Diferentes regímenes de metilprednisolona (vía intravenosa).	Sin diferencia en la mortalidad.	No deben prescribirse en pacientes con SDRA tardío (evidencia nivel I, grado B).
Estatinas	Estudio de cohorte retrospectivo	Evaluación en la administración de estatinas.	Sin resultados satisfactorios.	Se requieren más estudios.
Surfactante	Multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase III	Exosurf® con dipalmitoilfosfatidilcolina 13.5 mg/mL o placebo. Continuamente en aerosol 240 mL/d durante 5 días.	Sin diferencia en la duración de la ventilación mecánica, ni disminución en la mortalidad.	No debe prescribirse (evidencia nivel I, grado A).
Óxido nítrico (ON)	Aleatorizado, multicéntrico	5-40 ppm de ON inhalado.	Sin repercusión en la mortalidad o duración de la ventilación mecánica.	No debe prescribirse (evidencia nivel I, grado A).
Prostaglandina liposomal E1	Ensayo clínico aleatorizado	Prostaglandina liposomal E1 por vía intravenosa durante 60 min, cada 6 horas por 7 días.	Sin cambios en la duración de la ventilación mecánica, ni mejoría en la supervivencia al día 28.	No debe prescribirse (evidencia nivel I, grado C).
Ketoconazol	Ensayo multicéntrico aleatorizado	400 mg de ketoconazol enteral durante 21 días o placebo	Sin disminución de la mortalidad, ni diferencia en los días sin ventilador.	No debe prescribirse (evidencia nivel I, grado B).
Lisofilina	Fase III, aleatorizado, doble ciego.	3 mg/kg/cada 6 h de lisofilina intravenosa por 20 días.	Sin repercusión en la mortalidad o periodo de ventilación mecánica.	No debe prescribirse (evidencia nivel II, grado C)
Inhibidor de la elastasa de neutrófilos	Multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo	Infusión continua de sivelestat de 0.16 mg/kg durante el periodo de ventilación mecánica, más 24 horas, máximo de 14 días.	Tendencia negativa en la mortalidad a largo plazo.	No debe prescribirse
Proteína C activada	Estudios observacionales y experimentales	Proteína C activada (24 µg/kg/h por 96 h) o placebo doble ciego dentro de las primeras 72 horas de iniciar ALI.	Sin diferencia en la mortalidad a 60 días ni en los días sin ventilador.	No debe prescribirse (evidencia nivel I, grado A).
Agonista beta-adrenérgico	Ensayo aleatorizado	Albuterol en aerosol o placebo salino cada 4 horas, máximo 10 días.	Días sin ventilador no fueron significativamente diferentes. No se registraron diferencias en la mortalidad hospitalaria.	No debe prescribirse, se requieren más estudios.
Ácidos grasos omega-3	Ensayo controlado y aleatorizado de fase II	Administración de aceite de pescado enteral o placebo salino hasta 14 día.s	Sin diferencias en el puntaje de insuficiencia orgánica, días sin ventilador, ni mortalidad a 60 días	No debe prescribirse, se requieren más estudios.
Estudios preclínicos				
Terapia celular	Estudios en animales (ratones)	Administración intrapulmonar o intravenosa de células madre.	Disminución de respuestas inflamatorias y de lesiones pulmonares.	En investigación



Estrategia ventilatoria de protección pulmonar

A finales de la década de 1990 se publicaron cuatro trabajos que describieron la ventilación con volúmenes corrientes bajos; sin embargo, tenían poder limitado. El estudio de Amato y colaboradores demostró que esta técnica ventilatoria disminuía la mortalidad, mejoraba la tasa de destete y reducía la incidencia de barotrauma.¹⁷ El estudio *ARDS Network* comparó la ventilación de volúmenes corrientes bajos *versus* elevados en 861 pacientes con síndrome de dificultad respiratoria. Los resultados demostraron que los volúmenes corrientes bajos (6-8 mL/kg) se asociaron con menor mortalidad y lesión pulmonar relacionada con la ventilación, además de mantener la presión Plateau (presión alveolar al final de la inspiración) por debajo de 30 cmH₂O. En la actualidad se acepta que el volumen corriente debe titularse para mantener la presión Plateau entre 30 y 32 cmH₂O, que sustituye al estandarizado concepto de "volumen corriente bajo". Entre más distensibles son los pulmones, los pacientes se benefician menos de la estrategia ventilatoria con el tratamiento de volúmenes corrientes bajos.¹⁸⁻²⁰ (Cuadro 2).

Maniobras de reclutamiento alveolar

La maniobra de reclutamiento alveolar es el incremento transitorio de la presión transpulmonar, cuyo objetivo es lograr la apertura de las unidades alveolares colapsadas. La técnica más utilizada consiste en mantener elevadas las presiones de inflación alveolar por periodos de 40 segundos, asociadas con presión positiva al final de la espiración elevada y volúmenes corrientes bajos. Diferentes estudios han demostrado que mejoran la oxigenación, pero no la supervivencia en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria. Una revisión sistemática demostró que estas maniobras se asocian con hipotensión en 12% de los casos y con hipoxemia en 8%. Según la evidencia actual, no se recomienda su imple-

mentación en pacientes con SDRA y deberán de limitarse en casos de hipoxemia resistente al tratamiento.²¹⁻²³

Presión positiva al final de la espiración (PPFE)

La PPFE es fundamental en el tratamiento de pacientes con lesión pulmonar aguda-síndrome de dificultad respiratoria aguda, pues reduce el colapso alveolar, previene el atelectrauma y favorece la redistribución del agua pulmonar, principalmente la que se acumula dentro del alveolo, lo que reduce el cortocircuito intrapulmonar e incrementa la capacidad funcional residual. A pesar de los avances en el conocimiento y la experiencia del tratamiento de la PPFE, aún existe controversia de cuál es la dosis óptima para favorecer la apertura alveolar sin provocar sobredistensión.

Anteriormente se señaló que las dosis elevadas de PPFE son mejores que las dosis bajas, debido a que las primeras mantienen menor apertura y evitan el atelectrauma, por lo que diferentes estudios evaluaron las dosis bajas (8 cmH₂O) *versus* elevadas (14 cmH₂O) de PPFE. A pesar de la mejoría en la oxigenación, las dosis elevadas de presión positiva al final de la espiración no aumentan la supervivencia en pacientes con lesión pulmonar aguda, ni disminuyen los días de ventilación mecánica o la estancia en la unidad de terapia intensiva.²⁴⁻²⁶

Un metanálisis con 2,299 pacientes demostró que no existe diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de presión positiva al final de la espiración baja *versus* elevada, con mortalidad de 32.9 vs 35.3% (RR 0.94; 95% IC: 0.86-1.04; P 0.25), pero en el subgrupo con síndrome de dificultad respiratoria la mortalidad fue menor 34.1 vs 39.1% (RR 0.90; 95% IC 0.81-1.00; P 0.49). Estos resultados sugieren que las dosis elevadas de PPFE son efectivas en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria y mejor potencial de reclutamiento.²⁶

Cuadro 2. Estrategias de ventilación pulmonar protectora

	Amato et al (1998)	Stewart et al (1998)	Brochard et al (1998)
Número de hospitales (país)	2 (Brasil)	8 (Canadá)	25 (Francia, Italia, España, Grecia, Uruguay, EUA, Canadá)
Criterios de inclusión	SDRA con puntuación de lesión pulmonar ≥ 2.5 + PCP < 18 mmHg	SDRA + $PaO_2/FiO_2 < 250$ con PPFE 5 cmH ₂ O (Pacientes con quemaduras o sepsis: sin importar la proporción PaO_2/FiO_2)	Infiltrados alveolares difusos -Puntuación de lesión pulmonar > 2.5 -Ventilación mecánica $FiO_2 \geq 0.5$
Pacientes incluidos	29 vs 24	60 vs 60	58 vs 58
Protocolo de ventilación protectora	Volumen corriente: < 6 mL/kg Meseta de presión < 20 cmH ₂ O	Volumen corriente: ≤ 8 mL/kg Pico de presión ≤ 30 cmH ₂ O	Volumen corriente 6-10 mL/kg Meseta de presión ≤ 25 -30 cmH ₂ O
Protocolo de ventilación convencional	Volumen corriente: 12 mL/kg $PaCO_2$ 35-38 mmHg	Volumen corriente: 10-15 mL/kg Pico de presión ≤ 50 cmH ₂ O	Volumen corriente 10-15 mL/kg $PaCO_2$ 38-42 mmHg
Tasa de mortalidad % de ventilación protectora versus convencional)	38 vs 71	50 vs 47	47 vs 38

Brower et al (1999)	Villar et al (2006)	ARDSnetwork (2000)
4 (Estados Unidos)	8 (España)	10 (Estados Unidos)
$PaO_2/FiO_2 \leq 200$ -Infiltrados bilaterales -Sin sospecha de ICC* -Ventilación mecánica	$PaO_2/FiO_2 \leq 200$ sin importar PEEP o FiO_2 -Infiltrados bilaterales. -Sin evidencia de hipertensión atrial izquierda (PCP ≤ 18 mmHg)	$PaO_2/FiO_2 \leq 300$ -Infiltrados bilaterales -Sin evidencia de hipertensión atrial izquierda (PCP ≤ 18 mmHg)
26 vs 26	50 vs 53	432 vs 429
Volumen corriente: 5-8 mL/kg Meseta de presión ≤ 30 cmH ₂ O	PEEP: punto de inflexión inferior de la curva P/V mas 2 cmH ₂ O con ventilación de volumen corriente bajo (5-8 mL/kg PBW)	Volumen corriente: 6 mL/kg Meseta de presión ≤ 30 cmH ₂ O
Volumen corriente: 10-12 mL/kg Meseta de presión ≤ 45 -55	Volumen corriente 9-11 mL/kg PBW, PEEP > 5 cmH ₂ O	Volumen corriente: 12 mL/kg Meseta de presión ≤ 50 cmH ₂ O
50 vs 46	Mortalidad en UCI: 32 vs 53 Mortalidad hospitalaria: 34 vs 55	31 vs 40

SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; PCP: presión capilar pulmonar; PPFE: presión positiva al final de la espiración; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva.

La dosis de presión positiva al final de la espiración debe individualizarse según la heterogeneidad de la enfermedad, con la finalidad de evitar los efectos deletéreos que provoca

el nivel bajo para las necesidades de apertura alveolar o que supere la capacidad de apertura de las unidades funcionales y resulte en sobre-distensión alveolar. Entre las diferentes técnicas



de monitoreo para adecuar la PPFE se incluyen: tomografía axial computada de tórax, presión esofágica y reclutamiento guiado por ultrasonografía pulmonar. Estas técnicas pueden ser difíciles de realizar, por lo que se recomienda seguir la escala FiO_2 -PPFE desarrollada por el *ARDS Network*, pero se recomienda conocer las diferentes alternativas (Cuadro 3).²⁷⁻³⁰

Estrategias no convencionales

En este grupo se incluyen diversas modalidades, no necesariamente relacionadas con la ventilación mecánica, incluso pueden ser farmacológicas y que se han evaluado en pacientes con formas graves de síndrome de dificultad respiratoria, en quienes domina la hipoxemia resistente al tratamiento ventilatorio convencional, en un intento por mejorar la ventilación; el reclutamiento y la apertura alveolar, modular la

respuesta inflamatoria pulmonar, favorecer la recuperación del parénquima pulmonar, redistribuir los gradientes de ventilación-perfusión, disminuir la FiO_2 y la toxicidad inducida por oxígeno. De estas alternativas destacan: a) decúbito prono, b) ventilación oscilatoria de alta frecuencia, y c) oxigenación extracorpórea de membrana.

Decúbito prono

La posición de decúbito prono asociada con ventilación convencional o no convencional es una de las más estudiadas y difundidas de la medicina intensiva. El mecanismo de acción para explicar la mejoría en la oxigenación es multifactorial, pues incluye: apertura alveolar de las regiones dorsales y mejor relación ventilación-perfusión, debido a la distribución más homogénea de la ventilación, mejoría en la

Cuadro 3. Evaluación de criterios para presión positiva al final de la espiración baja *versus* alta en pacientes con lesión pulmonar aguda-síndrome de dificultad respiratoria aguda (LPA-SDRA)

	ALVEOLI (2004)	LOVS (2008)	EXPRESS (2008)
Número de centros	23 (EUA)	30 (Canada, Australia, Arabia Saudita)	37 (Francia)
Criterios de inclusión	Lesión pulmonar aguda ($PaO_2/FiO_2 \leq 300$)	Lesión pulmonar aguda ($PaO_2/FiO_2 \leq 250$)	Lesión pulmonar aguda ($PaO_2/FiO_2 \leq 300$)
Pacientes distribuidos al azar e incluidos en análisis primarios (PPFE elevada <i>vs</i> grupo control)	276 <i>vs</i> 273	475 <i>vs</i> 508 ^a	385 <i>vs</i> 382 ^b
Titulación del PPFE	De acuerdo con FiO_2 :PPFE	De acuerdo con FiO_2 :PPFE	Control: PPFE total 5-9 cm H ₂ O Experimental: PPFE tan alto como sea posible sin aumentar la $P_m > 28-30$ cmH ₂ O
PPFE promedio en cmH ₂ O (SD) Día 1	Control: 8.9 (3.5) Experimental: 14.7 (3.5)	Control: 10.1 (3) Experimental: 15.6 (3.9)	Control: 7.1 (1.8) Experimental: 14.6 (3.2)
Mortalidad hospitalaria (%)	25 <i>vs</i> 27.5 ^c	36 <i>vs</i> 40	25 <i>vs</i> 39
(PEEP más alta <i>versus</i> grupo control)	($p=0.47$)	($p=0.19$)	($p=0.30$)

P_m : meseta de presión, PPFE: presión positiva al final de la espiración.

depuración de secreciones y disminución de la compresión pulmonar por el corazón.³¹

Estudios en pequeños grupos de pacientes mostraron mejor oxigenación y supervivencia. Investigaciones controladas posteriores señalaron que a pesar de la mejoría en la oxigenación, no aumentaba la supervivencia. Según estos estudios se ha demostrado mejoría significativa en la oxigenación y supervivencia de los pacientes con la forma más grave de síndrome de dificultad respiratoria aguda ($\text{PaO}_2\text{-FiO}_2 < 100$). Dos recientes metanálisis comprobaron que en los pacientes con SDRA grave, la posición de decúbito prono disminuye en 10% el riesgo absoluto de muerte.³²⁻³⁴

Ventilación oscilatoria de alta frecuencia.

Es una alternativa no convencional en la que un pistón maneja volúmenes corrientes muy bajos, a una frecuencia de 3 a 10 Hz. Cada Hertz representa una frecuencia de 60 minutos. La presión dentro de la vía aérea se mantiene más alta que en la ventilación convencional, pero las diferencias interciclo no son tan acentuadas. Este tipo de ventilación mantiene una presión constante en inspiración y espiración, mejora y mantiene la apertura alveolar, y evita el atelectrauma.³⁵

Los estudios para evaluar su efectividad en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda sugieren mejor oxigenación temprana, pero con efecto no significativo en la supervivencia. Se requieren más estudios, con mayor número de pacientes, para evaluar el efecto y utilidad reales.³⁶⁻³⁸

Oxigenación extracorpórea de membrana

La oxigenación extracorpórea de membrana se introdujo en la década de 1970 para el tratamiento de pacientes con lesión pulmonar, quienes padecían hipoxemia grave y resistente

al tratamiento. En 1979 Zapol³⁹ realizó un estudio comparativo donde evaluó esta técnica *versus* ventilación convencional, sin obtener resultados satisfactorios en la supervivencia, por lo que dejó de utilizarse; sin embargo, a partir de la epidemia de influenza humana (AH1N1) renació el interés por las técnicas de intercambio extracorpóreas de gases, en especial de oxígeno. Pocos estudios han comparado la oxigenación extracorpórea de membrana evaluada *versus* ventilación convencional en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda. El estudio CESAR, efectuado en 180 pacientes con SDRA, tratados de manera temprana con oxigenación extracorpórea de membrana, demostró mejor evolución y supervivencia que la con ventilación convencional (63 vs 47%, $p=0.03$).⁴⁰ Es necesaria la experiencia, el desarrollo e implementación de más estudios para conocer los beneficios de esta técnica, principalmente en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria. Por el momento se considera una técnica de rescate, pero debe tomarse en cuenta su implementación temprana.

Relajantes musculares

Estos fármacos se han limitado en los pacientes con la forma grave de la enfermedad, debido a las complicaciones asociadas, en especial la miopatía. En la actualidad se indican para favorecer la intubación y sincronización de la ventilación. Recientemente se demostró que los relajantes musculares en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda o grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$) son efectivos en la evolución y supervivencia cuando se prescriben por periodos cortos, debido al reposo que inducen en los músculos respiratorios, la disponibilidad de oxígeno y el efecto antiinflamatorio. Un estudio de fase IV demostró que el cisatracurio aumenta la supervivencia a 90 días, disminuye los días de ventilación mecánica y reduce el riesgo de neuromiopatía.^{41,42}



Vasodilatadores pulmonares

La hipertensión pulmonar es un evento frecuente en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda. La fisiopatología es compleja: disfunción endotelial, obstrucción de la microcirculación, microembolismo, hiperinflación alveolar, entre otros. Puede ser grave, provocar disfunción ventricular derecha y empeorar el intercambio de gases. Hace tiempo trataron de implementarse diferentes estrategias terapéuticas encaminadas a reducir la presión arterial pulmonar con la prescripción de antagonistas de calcio y nitroprusiato de sodio; sin embargo, no fueron efectivos y provocaron mayor disfunción hemodinámica e hipoxemia, por lo que se eliminaron de la práctica clínica.⁴³

La reciente incorporación de prostaglandinas nebulizadas (iloprost y epopostenol) ha cambiado la expectativa en el tratamiento de estos pacientes, pues su acción a nivel endotelial favorece la vasodilatación local, sin provocar deterioro hemodinámico sistémico, lo que resulta en mejor funcionamiento ventricular derecho e intercambio gaseoso. El estudio de Sawheny en pacientes tratados con 10 y 20 mcg de iloprost nebulizado demostró mejoría significativa en la oxigenación, sin provocar deterioro hemodinámico. Algunos estudios reportan mismo efecto con epopostenol.^{44,45}

Ácidos grasos omega-3 y ácido gamma-linoleico.

Existe suficiente evidencia del estado proinflamatorio, como mecanismo generador y amplificador de la lesión pulmonar aguda, provocado por los radicales libres de oxígeno y el estado prooxidativo. Por lo tanto, se ha propuesto que la modulación de la respuesta proinflamatoria con ácidos grasos omega-3 y antioxidantes representa una estrategia efectiva. Esta modalidad terapéutica fue evaluada en el estudio INTERSEPT, cuyo protocolo incluyó

pacientes con sepsis grave y demostró que la suplementación enteral con antioxidantes, ácido eicosapentaenoico y gama-linoleico regulan la respuesta proinflamatoria y disminuyen la progresión de la sepsis a formas más graves.⁴⁶

Aún se discute la prescripción de este tipo de ácidos grasos en pacientes con enfermedad pulmonar aguda. Gadek demostró que la suplementación enteral con antioxidantes, ácido eicosapentaenoico, y gama-linoleico disminuye de manera significativa el estado proinflamatorio y el intercambio de gases, y reduce los días de ventilación mecánica y la evolución hacia nuevas disfunciones orgánicas.⁴⁷ Pontes-Arruda⁴⁸ realizó un estudio en pacientes con sepsis grave y ventilación mecánica, y demostró que en quienes recibieron ácido eicosapentaenoico, gama-linoleico y antioxidantes mejoraba de manera significativa la oxigenación, reducía la mortalidad y la estancia hospitalaria; sin embargo, el estudio OMEGA, en el que se incluyeron pacientes con sepsis y lesión pulmonar aguda señaló que la suplementación con ácidos grasos omega-3 y antioxidantes no mejora las variables descritas.⁴⁹ Se requieren más estudios para evaluar esta estrategia terapéutica en los pacientes con lesión pulmonar aguda.

CONCLUSIÓN

En los últimos años se han logrado avances importante en la biología molecular y fisiopatología de la lesión pulmonar aguda. Esto ha permitido el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, que han repercutido favorablemente en la supervivencia, disminución de los días de ventilación mecánica y estancia hospitalaria. El nuevo modelo de abordaje diagnóstico, según la definición de Berlín, representa una opción tangible en la evaluación clínica de la lesión pulmonar aguda, para fines operacionales y de investigación.

REFERENCIAS

1. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertollini G, Brazzi L, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 2004;30:51-61.
2. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, Canales H, et al. Incidence, clinical course and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2002;30:2450-2456.
3. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334-1349.
4. Cortés I, Peñuelas O, Esteban A. Acute respiratory distress syndrome: evaluation and management. *Minerva Anestesiol* 2012;78:343-347.
5. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *The Lancet*, Saturday 12 August 1967. *Crit Care Resusc* 2005;7:60-61.
6. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1988;138:720-723.
7. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-824.
8. Villar J, Blanco J, Kacmarek RM. Acute respiratory distress syndrome definition: do we need a change? *Curr Opin Crit Care* 2011;17:13-17.
9. Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu JA, Nájera L, Ferguson ND, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med* 2004;141:440-445.
10. Ferguson ND, Davis AM, Slutsky AS. Development of a clinical definition for acute respiratory distress syndrome using the Delphi technique. *J Crit Care* 2005;20:147-154.
11. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A. Acute respiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Crit Care Med* 2005;33:2228-2234.
12. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526-2533.
13. Pierrakos C, Karanikolas M, Scolletta S, Karamouzou V, Velissaris D. Acute respiratory distress syndrome: pathophysiology and therapeutic options. *J Clin Med Res* 2011;4:7-16.
14. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1701-1711.
15. Gattinoni L, Pelosi P, Pesenti A, Brazzi L, et al. CT scan in ARDS: clinical and physiopathological insights. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;95:87-94.
16. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. *Crit Care Med* 2010;38:539-548.
17. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magdali RB, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1988;388:347-354.
18. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, Cui X, Natanson C. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1510-1514.
19. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, Wrigge H, Pelosi P. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med* 2009;151:566-576.
20. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342:1301-1308.
21. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:1775-1786.
22. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, Stewart TE, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1156-1163.
23. Hodgson C, Keating JL, Holland AE, Davies AR, et al. Recruitment maneuvers for adults with acute lung injury receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2.
24. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:637-645.
25. Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:646-655.
26. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010;303:865-873.
27. Gattinoni L, Caironi P, Valenza F, Carlesso E. The role of CT-scan studies for the diagnosis and therapy of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 2006;27:559-570.
28. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 2008;359:2095-2104.
29. Bouhemad B, Brisson H, Le-Guen M, et al. Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung recruitment. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:341-347.



30. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N. Higher *versus* lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:327-336.
31. Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L. Prone position in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 2002;20:1017-1028.
32. Albert RK, Hubmayr RD. The prone position eliminates compression of the lungs by the heart. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1660-1665.
33. Alsaghir AH, Martin CM. Effect of prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008;36:603-609.
34. Gattinoni L, Carlesso E, Taccone P, et al. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. *Minerva Anesthesiol* 2010;76:448-454.
35. Downar J, Mehta S. Bench-to-bedside review: high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2006;10:240-245.
36. Slutsky AS, Drazen JM. Ventilation with small tidal volumes. *N Engl J Med* 2002;347:630-631.
37. Derdak S, Mehta S, Stewart TE, Smith T, et al. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:801-808.
38. Bollen CW, van Well GT, Sherry T, Beale RJ, et al. High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2005;9:430-439.
39. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA* 1979;242:2193-2196.
40. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support *versus* extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2009;374:1351-1363.
41. Forel JM, Roch A, Marin V, et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006;34:2749-2757.
42. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010;363:1107-1116.
43. Repesse X, Charron C, Viellard-Baron A. Right ventricular failure in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anesthesiol* 2012;78:941-948.
44. Arumpanayil A. Inhaled epoprostenol to support the severely hypoxemic patient with acute respiratory distress syndrome. *Dimens Crit Care Nurs* 2013;32:229-236.
45. Sawhery E, Ellis AL, Kinasewitz GT. Iloprost improves gas exchange in patients with pulmonary hypertension and ARDS. *Chest* 2013;144:55-62.
46. Pontes-Arruda A, Martins LF, de Lima SM, Isola AM, et al. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in the early treatment of sepsis: results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: the INTERSEPT study. *Crit Care* 2011;15:144-150.
47. Gadek JE, DeMichele SJ, Karistad MD, Pacht ER, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma linolenic acid and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Enteral Nutrition in ARDS Study Group. Crit Care Med* 1999;27:1409-1420.
48. Pontes-Arruda A, Aragão AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:2325-2333.
49. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, deBoisblanc BP, et al. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA* 2011;306:1574-1581.



Anticonceptivos hormonales y alteración de las pruebas de función tiroidea

RESUMEN

El incremento del uso de anticonceptivos hormonales es cada vez más frecuente. Las pruebas de función tiroidea pueden resultar alteradas en usuarias de anticonceptivos hormonales y los tratamientos con hormonas tiroideas o antitiroideas pueden ser erróneos. Ninguna sustancia química, prescrita como medicamento, es inocua, por lo que deben considerarse los efectos secundarios de cualquier fármaco. Existen pocos estudios de los efectos adversos de los anticonceptivos hormonales y la información relacionada con su interacción en la función tiroidea es escasa.

Palabras clave: anticonceptivos hormonales, pruebas de función tiroidea, síndrome eutiroideo.

Denise N Benardete-Harari¹
Christian Navarro-Gerrard²
Diego Meraz-Ávila³
Tamar Alkon-Meadows⁴
Haiko Nellen-Hummel²
José Halabe-Cherem²

¹ Departamento de Ginecología y Obstetricia.

² Departamento de Medicina Interna.

Centro Médico ABC.

³ Ginecoobstetra y uroginecólogo, Hospital Médica Sur Lomas.

⁴ Médico cirujano.

Hormonal contraceptives and alteration of thyroid function tests

ABSTRACT

The use of hormonal contraceptives has exponentially increased and day after day the use of these drugs is more common. If by any chance these patients, who use hormonal contraceptives, have a thyroid hormone function test done, there is a chance that the interpretation can be erroneous, leading to a misdiagnosis and mistreatment of these patients. No substance used is without side effects, this is why every time one gives out a drug one must know about its possible side effects. Very few studies analyze the secondary effects and interactions of hormonal contraceptives with the thyroid function tests.

Key words: Hormonal contraceptives, thyroid function tests, euthyroid sick syndrome.

Recibido: 26 de febrero 2015

Aceptado: 13 de mayo 2015

Correspondencia

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

Este artículo debe citarse como

Benardete-Harari DN, Navarro-Gerrard C, Meraz-Ávila D, Alkon-Meadows T, Nellen-Hummel H, Halabe-Cherem J. Anticonceptivos hormonales y alteración de las pruebas de función tiroidea. Med Int Méx 2015;31:590-595.



Síndrome de enfermedad sistémica no tiroidea

Es una enfermedad que se caracteriza por alteraciones en las pruebas de función tiroidea, suele afectar a pacientes con enfermedades sistémicas (no tiroideas), quienes se someten a intervenciones quirúrgicas, que permanecen en ayuno o se encuentran en tratamiento con diversos fármacos, incluidos los anticonceptivos hormonales.¹

Las anormalidades de la función tiroidea en pacientes con síndrome sistémico no tiroideo se clasifican en:

- a) Concentraciones bajas de T3.
- b) Concentraciones bajas de T3 y T4.
- c) Concentraciones altas de T4 (principalmente provocadas por estrógenos).

Los pacientes con síndrome sistémico no tiroideo, con concentraciones altas de T4 también cursan con elevadas concentraciones de globulina fijadora de tiroxina (TBG), mientras que la T4 libre se encuentra dentro de los parámetros normales. Esta alteración ocurre por la prescripción de anticonceptivos estrogénicos orales, por lo que se incluyen en este síndrome.¹

Metabolismo de la glándula tiroides

La secreción de tirotropina (TSH) se inhibe por el desequilibrio de las concentraciones de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), y es liberada por la hormona liberadora de tirotropina (TRH).¹⁻²⁷

Con la influencia de TSH, las células foliculares tiroideas realizan secuencialmente dos funciones: 1) oxidación de yoduro y yodación de tirosina, y 2) síntesis de T3 y T4.

El yodo es captado por las células tiroideas, que después de ser oxidado se incorpora con algunos residuos de tirosina de la tiroglobulina (globulina

fijadora de tiroxina), para acoplarse y formar T4 y T3. La glándula tiene grandes depósitos de globulina fijadora de tiroxina localizados en el lumen de las células foliculares; una vez hidrolizados se sintetizan la T4 y T3, y son liberadas a la circulación para enlazarse con proteínas específicas, principalmente de globulina fijadora de tiroxina.^{1,3,18,20,26}

Los medicamentos pueden afectar diferentes procesos del metabolismo y se agrupan según el sitio que afectan en:

1. Alteraciones en la secreción de TSH.
2. Secreción de hormonas tiroideas que provocan hiper o hipotiroidismo.
3. Alteraciones en la absorción de T4.
4. Alteración del transporte sérico de T4 y T3: factores que incrementan o disminuyen la concentración de tiroglobulina (en este paso actúan los estrógenos).
5. Inhibición sérica de hormonas asociadas con globulina fijadora de tiroxina.
6. Cambios en el metabolismo de T4 y T3.
7. Medicamentos que ejercen su función directa en la T4-5-monodesyodasa.

Fármacos que aumentan la concentración de globulina fijadora de tiroxina

Diversos fármacos incrementan la concentración de globulina fijadora de tiroxina y provocan hipertiroidemia eutiroidea, es decir, aumento de la tiroxina total, altas concentraciones de T4, elevadas o normales de T3, y normales de TSH y de hormonas libres. En este caso el paciente no requiere tratamiento, debido a que se encuentra eutiroideo.^{1,27-33}

Los anticonceptivos hormonales suelen aumentar la concentración de globulina fijadora de tiroxina y generar un efecto dosis-dependiente.³⁴⁻⁵⁰

Los fármacos que aumentan la concentración de globulina fijadora de tiroxina incluyen: estrógenos, tamoxifeno, raloxifeno, heroína, metadona, 5-fluoracilo, mitotane, clofibrato y cerfenazina.

Otras condiciones que aumentan la producción de globulina fijadora de tiroxina comprenden: embarazo, enfermedad hepática, porfiria aguda intermitente, SIDA, linfomas, entre otros.

Anticonceptivos y perfil tiroideo

Los exámenes de perfil tiroideo y sus respectivas interpretaciones son:

- d) TSH: es la prueba diagnóstica más efectiva para establecer el diagnóstico de hiper e hipotiroidismo.
- e) T4: la glándula tiroides secreta principalmente T4, que puede detectarse en dos formas: unida a proteínas (inactiva) o libre (activa).
- f) T3: es una prueba útil en casos de sospecha clínica de hipertiroidismo, con concentraciones bajas de T4 libre. Cuando la concentración de T3 se encuentra elevada puede ayudar a confirmar la sospecha diagnóstica. No es útil para el diagnóstico de hipotiroidismo.
- g) Inmunoglobulina estimulante de tiroides (TSI): es un autoanticuerpo detectado en pacientes con enfermedad de Graves, que limita la función de TSH y estimula la tiroides.
- h) Anticuerpos antiperoxidasa (TPOab): suelen detectarse en pacientes con tiroiditis de Hashimoto. Existen dos variantes de estos autoanticuerpos: los antitiroglobulina (TG) y los antitiroperoxidasa (Tpo).
- i) Globulina fijadora de tiroxina (TBG): es una determinación cuantitativa confiable de la función tiroidea; puede utilizarse como marcador de la hormona tiroidea

circulante total. En pacientes con estado eutiroides sus valores normales se encuentran entre 3 y 7.5 $\mu\text{g}/100\text{ mL}$.⁷⁻¹⁷

Durante el análisis del perfil tiroideo debe sospecharse de factores ambientales relacionados con alteraciones en los resultados de laboratorio, aún en pacientes con función tiroidea normal. El factor con mayor interferencia en el perfil tiroideo se asocia con exposición a medicamentos que contienen yodo o medios de contraste.^{7-17 y 34-50}

Los anticonceptivos hormonales, específicamente los estrogénicos, pueden generar cambios en los resultados del perfil tiroideo. La progesterona no ha demostrado provocar cambios.^{7-17,27-33}

Efectos de los anticonceptivos hormonales en la globulina fijadora de tiroxina

La principal proteína transportadora de hormonas tiroideas es la "globulina fijadora de tiroxina (TBG)", una glucoproteína sintetizada en el hígado, donde los estrógenos aumentan su síntesis y disminuyen su depuración.¹⁻²⁶

Los anticonceptivos orales, debido a su componente estrogénico, incrementan las concentraciones de TBG y las de proteína transportadora de yodo. La disminución inicial de tiroxina libre se compensa por el incremento de su secreción, con lo que se elevan las concentraciones totales de la hormona, pero las de hormona libre (forma biológicamente activa) permanecen normales y mantienen la homeostasis.^{1-26,34-5}

El aumento de la globulina fijadora de tiroxina enlaza más T4 y T3 del suero, lo que produce una disminución transitoria de hormonas libres, seguida del aumento compensatorio de la concentración total de hormonas tiroideas, debido a mayor síntesis. Los valores de T4 y T3 pueden duplicarse. Esta elevación de las hormonas totales



puede conducir, erróneamente, al diagnóstico de hiperfunción tiroidea.⁷⁻¹⁷

Las pacientes con alguna enfermedad de la glándula tiroidea no tienen contraindicación para la prescripción de anticonceptivos orales; sin embargo, los estrógenos pueden exacerbar un estado hipotiroideo subclínico preexistente o la necesidad de incrementar la dosis de hormona tiroidea exógena.²²⁻²⁶ Las pacientes con hipertiroidismo tampoco tienen contraindicación, pero debe considerarse alguna modificación en las pruebas funcionales que producen los estrógenos.⁷⁻¹⁷

Las dosis habituales de etinil estradiol (20-35 mg/día) incrementan la concentración de globulina fijadora de tiroxina en 50% de los casos, las hormonas tiroideas en 25-30%; el efecto total se refleja después de un mes de iniciar el tratamiento.^{1-26,33-50} Los estrógenos transdérmicos no producen este efecto, pues no realizan el paso del metabolismo hepático. La prescripción de progestágenos no modifica el efecto de la globulina fijadora de tiroxina.³⁴⁻⁵⁰

Una manera indirecta de determinar los cambios séricos es la excreción de T4. La concentración elevada de T4 total pronostica que también se incrementará la excreción urinaria de T4.⁷⁻¹⁷ Un estudio demostró que la excreción urinaria de T4 no variaba entre el grupo experimental y el control.²⁰ La conclusión describió el mecanismo fisiológico, donde solo puede filtrarse glomerularmente la fracción de T4 libre, porque los estrógenos aumentan la concentración de globulina fijadora de tiroxina sin alterar los valores de T4 libre; no se registraron diferencias en la excreción de T4 en los grupos de estudio.²⁰

Otra alteración que provocan los estrógenos en las hormonas tiroideas es la interferencia con la absorción de T3 radioactiva por los eritrocitos, que resulta en una enfermedad similar al hipo-

tiroidismo.¹ Estudios en pacientes que recibieron más de 10 preparaciones diferentes de anticonceptivos hormonales (estrógenos) tuvieron elevadas concentraciones de globulina fijadora de tiroxina y disminución en la absorción de T3 radioactiva.²⁴ Por lo tanto, si se desea controlar la función tiroidea de alguna usuaria de anticoncepción hormonal oral, deberá evaluarse la concentración de T4 o T3 libres.

CONCLUSIÓN

Existen múltiples alteraciones implicadas en los mecanismos que aumentan la concentración de globulina fijadora de tiroxina que aún no son bien comprendidos. Es importante conocer la fisiopatología del síndrome de enfermedad no sistémica tiroidea, pues cada día se registran más usuarias de anticonceptivos hormonales orales y si no dominamos esta información, se realizará un mal diagnóstico de la enfermedad tiroidea, incluso iniciar el tratamiento médico cuando no es requerido.

Los estrógenos son las principales hormonas relacionadas con alteraciones en las pruebas de función tiroidea. La progesterona no ha demostrado generar cambios a este nivel.

Los anticonceptivos no parecen relacionarse con afección orgánica de la glándula tiroidea; sin embargo, la información asociada con la interacción de los medicamentos y la función tiroidea es escasa, no concluyente y desactualizada.

REFERENCIAS

1. Halabe J, Mercado M, Nellen H. Tiroides. Guía práctica para el clínico. 3ª ed. México: Manual Moderno, 2001.
2. Braverman L. Thyroid tests. National Endocrine and Metabolic Diseases Information Service Publication, 2014. [En línea]. Dirección URL: <<http://www.niddk.nih.gov/health-information/health-topics/diagnostic-tests/thyroid-tests/Pages/default.aspx>>.
3. Guyton AC. Medical physiology. 11ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006.

4. Halabe-Cherem J, Nellen-Hummel H, Gordon-Barabegzki F, Baron MA, Lifahitz-Guinberg A. Pruebas de función tiroidea en una muestra de pacientes hospitalizados. *Arch Invest Med* 1989;20:327-333.
5. Oral contraceptives and tests of thyroid function. *Br Med J* 1996;2:1545.
6. Barsivala V, Virkar K. Thyroid functions of women taking oral contraceptives. *Adv Plan Parent* 1974;9:38-42.
7. Djahanbakhch O, Barraclough J, Hargreaves T, Sykes DW. Thyroid function tests and oral contraceptives. *Br Med J* 1977;28:1413.
8. Winikoff D, Taylor K. Oral contraceptives and thyroid function tests. *Med J Aust* 1966;2:108-112.
9. Nellen-Hummel H, Halabe-Cherem J, Diaz de León-Ponce M, Lifahitz-Guinberg A. Alteraciones en las pruebas de función tiroidea en el paciente en estado crítico. *Rev Med Crit Terap Int* 1990;4:28-29.
10. Fowler MJ, Pannone AF, Blevins LS. Pitfalls to avoid while interpreting thyroid function tests: five illustrative cases. *Contraception* 2000;62:289-295.
11. Halabe-Cherem J, Nellen-Hummel H, Gordon-Barabegzki F, Lifahitz-Guinberg A. El síndrome del eutiroideo enfermo. *Gac Med Mex* 1992;128:211-214.
12. el-Mahgoub S, Karem M, Ammar R, Ghareeb A. The effects of injectable contraceptives on the direct thyroid function tests. *Adv Intern Med* 1972;18:345-362.
13. Djahanbakhch O, Barraclough J, Hargreaves T, Sykes DW. Thyroid function tests and oral contraceptives. *Int J Gynaecol Obstet* 1977;15:35-37.
14. Winikoff D. Oral contraceptives and thyroid function tests. The diagnosis of thyroid disease. *J Periodontol* 1971;42:273-275.
15. Miller JP, Coupal JJ. Thyroid function tests: a review. *Br Med J* 1970;3:521.
16. Malinek M, Winikoff D. The one-step approach to thyroid function tests. The diagnostic thyroxine ratio (DTR)/serum thyroxine (T4) level combination. *Mater Med Pol* 1975;7:126-132.
17. Sterling K. Thyroid function tests. *Fertil Steril* 1972;23:24-28.
18. Tata JR. Transport of thyroid hormones. *Br Med Bull* 1960;16:142-147.
19. Walser HC, Margulis RR, Ladd JE. Effects of prolonged administration of progestins on the endometrium and the function of the pituitary, thyroid and adrenal glands. *Int J Fertil* 1964;9:189-195.
20. Chan V, Besser GM, Landon J. Effects of oestrogen on urinary thyroxine excretion. *Br Med J* 1972;4:699-701.
21. Frank P, Kay CR. Incidence of thyroid disease associated with oral contraceptives. *Mod Med Asia* 1978;14:7-10.
22. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med* 2001;344:1743-1749.
23. Frank P, Kay CR. Incidence of thyroid disease associated with oral contraceptives. *Br Med J* 1978;2:1531.
24. Hollander CS, Garcia AM, Sturgis SH, Selenkow HA. Effect of an ovulatory suppressant on the serum protein-bound iodine and the red-cell uptake of radioactive tri-iodothyronine. *N Engl J Med* 1963;269:501-504.
25. Larsson-Cohn U. Oral contraception and serum protein-bound iodine. *Lancet* 1965;1:317.
26. Toft AD, Seth J, Kirkham KE, Marshall A, Irvine WJ. Assessment of *in vitro* thyroid function tests in 100 consecutive patients referred to a thyroid clinic. *J Obstet Gynaecol India* 1973;23:33-37.
27. Schatz DL, Palter HC, Russell CS. Effects of oral contraceptives and pregnancy on thyroid function. *Can Med Assoc J* 1968;99:882-886.
28. Toldy E, Lócsei Z, Rigó E, Kneffel P, et al. Comparative analytical evaluation of thyroid hormone levels in pregnancy and in women taking oral contraceptives: a study from an iodine deficient area. *Gynecol Endocrinol* 2004;18:219-226.
29. Yazbeck CF, Sullivan SD. Thyroid disorders during pregnancy. *Med Clin North Am* 2012;96:235-256.
30. Fitzpatrick DL, Russell MA. Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2010;37:173-193.
31. Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Amer Colleg of Obst and Gynec N Am* 2006;108:1283-1292.
32. Toldy E, Lócsei Z, Rigó E, Kneffel P, et al. Comparative analytical evaluation of thyroid hormone levels in pregnancy and in women taking oral contraceptives: a study from an iodine deficient area. *South Med J* 2002;95:486-492.
33. Hernandez-Juarez J, Garcia-Latorre EA, Moreno-Hernandez M, Moran-Perez JF, et al. Metabolic effects of the contraceptive skin patch and subdermal contraceptive implant in Mexican women: a prospective study. *Reprod Health* 2014;11:33.
34. Saulny de Jorge J. Anticonceptivos orales. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1977;37:537-552.
35. Zanconato G, Zigelboim I, Ros A. Anticoncepción, principios científicos y prácticos. Caracas: Ediciones de la Biblioteca de la Universidad Central de Venezuela, 1988;312-318.
36. Jutras ML. Estrogen-progestins combinations. *Handbook of drug therapy in reproductive endocrinology and infertility*. Boston: Little Brown and Co., 1990;44-59.
37. Terán Dávila J, Carlos Rosales J. Una aproximación fisiopatológica y clínica al uso de anticonceptivos orales en pacientes con riesgo. *Gac Md Caracas* 1998;106:465-479.
38. Koetsawang S. Once-a-month injectable contraceptives: efficacy and reasons for discontinuation. *Contraception* 1994;49:361-385.
39. Sang GW. Pharmacodynamic effects of once-a-month combined injectable contraceptives. *Contraception* 1994;49:293-301.



40. Topozada MK1. Existing once-a-month combined injectable contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1540-1544.
41. Smith MA, Youngkin EQ. Current perspectives on combination oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1984;63:764-770.
42. Benagiano G, Primiero FM. Long acting contraceptives. Present status. *J Reprod Med* 1983;28:85-91.
43. Odland V, Weiner E, Victor A, Johansson ED. Effects on sex hormone binding globulin of different oral contraceptives containing norethisterone and lynestrenol. *J Reprod Med* 1980;24:119-126.
44. Carol W, Börner A, Klinger G, Greinke C. Transcortin as an indicator of estrogenic potency in oral contraceptives. *Lipids* 1980;15:39-44.
45. Briggs M. Metabolic sequelae of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:217-219.
46. Chang MC. Development of the oral contraceptives. *Br Med J* 1978;2:771-772.
47. Weeke J, Hansen AP. Serum tsh and serum T3 levels during normal menstrual cycles and during cycles on oral contraceptives. *J Bone Joint Surg Am* 1975;57:657-668.
48. Goldzieher JW, Moses LE, Averkin E, Scheel C, Taber BZ. A placebo-controlled double-blind crossover investigation of the side effects attributed to oral contraceptives. *Metabolism* 1971;20:878-889.
49. Briggs MH, Briggs M. Contraceptives and serum proteins. *Fertil Steril* 1970;21:469-481.
50. Tyler ET, Levin M, Elliot J, Dolman H. Present status of injectable contraceptives: results of seven-years study. *Fed Proc* 1970;29:1211-1219.

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.



Consenso de diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en la mujer posmenopáusica mexicana

RESUMEN

Antecedentes: la osteoporosis es un problema de salud pública, se asocia con elevada frecuencia de fracturas y es causa importante de morbilidad y mortalidad.

Objetivo: formular una guía de práctica clínica basada en evidencias para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en la mujer posmenopáusica mexicana.

Método: participaron en la elaboración de la guía once médicos de seis especialidades, con experiencia y juicio clínico en el estudio y tratamiento de la osteoporosis. Las recomendaciones se basaron en los criterios diagnósticos y niveles de evidencia de las guías de tratamiento previamente establecidas, ensayos clínicos controlados y guías estandarizadas para las pacientes con osteoporosis.

Resultados: cada especialista actualizó un tema en específico y estableció la evidencia de los diferentes rubros a tratar, según su campo de experiencia clínica, enriquecida por la opinión de los demás expertos. Toda la evidencia y decisiones se unificaron en el documento aquí expuesto.

Conclusiones: se presentan las recomendaciones establecidas por el grupo de expertos y el nivel de evidencia correspondiente para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en pacientes posmenopáusicas.

Palabras clave: osteoporosis posmenopáusica, densitometría ósea, fractura por fragilidad, antirresortivos, osteoformadores.

Consensus for diagnosis and treatment in mexican women with postmenopausal osteoporosis

ABSTRACT

Background: As a result of an ageing population and an increasing life expectancy, osteoporosis currently represents a public health problem that is associated with a high incidence of fractures and is an important cause of morbidity and mortality.

Objective: To develop an evidence-based Clinical Practice Guideline (CPG) for the diagnosis and treatment of osteoporosis in postmenopausal women, which is applicable to the Mexican population.

Daniel Hugo Peña-Ríos¹
Federico Alfredo Cisneros-Dreinhofer²
María del Pilar De la Peña-Rodríguez³
Pedro Alberto García-Hernández⁴
José Alberto Hernández-Bueno⁵
Salomón Jasqui-Romano⁶
Víctor Manuel Mercado-Cárdenas⁷
Manuel Mirassou-Ortega⁸
Jorge Morales-Torres⁹
Javier Vallejo-Almada¹⁰
Alejandro Vázquez-Alanis¹¹

¹ Internista y reumatólogo, adscrito al Centro Diagnóstico de Osteoporosis. Hospital General del Estado de Sonora, SSA.

² Ortopedista y traumatólogo, Coordinador del servicio de Ortopedia del Hospital Ángeles Metropolitano.

³ Endocrinóloga. Directora del Centro de investigación clínica: Servicios Médicos De la Peña SC. Guadalajara, Jalisco.

⁴ Endocrinólogo. Director del Centro de Osteoporosis del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL.

⁵ Ginecoobstetra. Director de la Clínica de Atención Médica Integral para la Mujer. SC.

⁶ Internista y nefrólogo. Jefe de la clínica de osteoporosis CLIMEDI.

⁷ Ginecoobstetra. Titular de la Clínica Integral de Menopausia. Centro Médico Dalinde.

⁸ Internista. Presidente de la Asociación Mexicana de Metabolismo Óseo y Mineral.

⁹ Reumatólogo, adscrito al Hospital Aranda de la Parra y al Centro de Investigación Morales-Vargas (CIMOVA).

¹⁰ Ortopedista y traumatólogo. Director del Centro de Ortopedia, Traumatología, Osteoporosis y Dolor Músculo-esquelético, ORTHOZONE.

¹¹ Ginecoobstetra, adscrito a la Clínica de Displasias de Atención Médica Integral para la Mujer SC.

Recibido: 1 de marzo 2015

Aceptado: 5 de junio 2015

Correspondencia

Dr. Daniel Hugo Peña Ríos
Boulevard Juan Navarrete 97-13
83200, Hermosillo, Sonora.
hugopena@infinitem.com.mx

Este artículo debe citarse como

Peña-Ríos DH, Cisneros-Dreinhofer FA, de la Peña-Rodríguez MP, García-Hernández PA, Hernández-Bueno JA, Jasqui-Romano S, Mercado-Cárdenas VM, Mirassou-Ortega M, Morales-Torres J, Vallejo-Almada J, Vázquez-Alanis A. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en la mujer posmenopáusica mexicana. Med Int Méx 2015;31:596-610.



Method: Eleven physicians of six different specialties, who have the expertise and clinical judgment in the study and treatment of osteoporosis, took part in drawing up the CPG. Recommendations were based on the diagnostic criteria and levels of evidence of previously established treatment guidelines, controlled clinical trials, and guidance standards relative to the osteoporotic population.

Results: Each specialist updated a specific topic and established the existing level of evidence on the various topics that were addressed according to his/her field of clinical expertise, enriched by the opinions of the other experts. In the end, all the evidence and the decisions adopted were consolidated in this paper.

Conclusions: The recommendations made by the expert panel and the corresponding level of evidence for the diagnosis and treatment of patients with postmenopausal osteoporosis are herein presented.

Key words: osteoporosis, bone densitometry, fragility fracture, antiresorptives, bone-forming drugs (anabolic agents).

OBJETIVO

Formular una guía de práctica clínica para el diagnóstico de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas mexicanas, que le permita al médico de primer contacto o de cualquier especialidad tomar decisiones y seguir los lineamientos en cada caso particular.

JUSTIFICACIÓN

Las guías de práctica clínica de osteoporosis en México ofrecen un marco de referencia para el abordaje de esta enfermedad metabólica ósea crónica, que disminuye la resistencia del esqueleto y cuya evolución predispone a fracturas, además de relacionarse con aumento de la morbilidad, mortalidad y disminución de la esperanza de vida.¹ Es un padecimiento subdiagnosticado, entre otros factores, por la deficiente información que reciben los médicos durante su formación y como consecuencia, no se establece el diagnóstico y tratamiento adecuados. Un aspecto importante es la información hacia

las pacientes, pues los logros tecnológicos y terapéuticos no son suficientes para detener la enfermedad sin el debido apego al tratamiento.

En México se reportó un aumento de 1% anual en la tasa de fracturas de cadera ajustada por edad en pacientes de uno y otro género entre el año 2000 y 2006.²

El estudio LAVOS demostró que las mujeres mexicanas mayores de 50 años de edad tienen prevalencia de osteoporosis en la columna lumbar y el fémur de 17 y 16%, respectivamente, por lo que es necesario tener guías con la mejor evidencia posible para establecer el diagnóstico y tratamiento oportuno, con la finalidad de disminuir el riesgo de fracturas y sus consecuencias.³

Con el aumento en la esperanza de vida de la población mexicana, también se ha incrementado el número de personas mayores de 65 años de edad, quienes son más susceptibles a fracturas por osteoporosis; por lo tanto, es necesaria la detección oportuna de los factores de riesgo

para masa ósea baja y fracturas. La medición de masa ósea se realiza con densitometría central por absorciometría dual de rayos X.⁴

USUARIOS

Personal de salud de primer contacto o de cualquier especialidad interesados en el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.

METODOLOGÍA

Conformación del grupo de trabajo

Participaron en la elaboración del documento 11 médicos de diferentes especialidades (internistas, traumatólogos, ortopedistas, ginecoobstetras, endocrinólogos y reumatólogos). Se realizaron dos reuniones en el año 2013 para definir los objetivos de la guía y temas relevantes, y determinar el proceso de recopilación de material actualizado. Se consensuaron los puntos en discusión y se estableció el formato de preguntas clínicas estructuradas para transmitir los conceptos más importantes.

Delimitación de la guía

Por consenso de los expertos participantes se establecieron los temas de interés relacionados con el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.

Desarrollo de la guía

Protocolo de búsqueda

El proceso de búsqueda incluyó: guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados y metanálisis; documentos publicados en idioma inglés o español, que incluyeran mujeres adultas posmenopáusicas. El periodo de búsqueda se realizó entre enero

de 2007 y octubre de 2013, según las guías internacionales que consideraron este lapso para su actualización.

Se seleccionaron las palabras clave o MeSH (*Medical Subject Headings*) "Osteoporosis", "diagnosis" y "Drug therapy" o "treatment" en las bases de datos de *PubMed*, *Cochrane* y sitios web especializados.

Con el proceso de búsqueda sistemática se obtuvieron 731 resultados: 137 guías de práctica clínica, 142 revisiones sistemáticas, 36 metanálisis, 385 ensayos clínicos aleatorizados y 31 controlados.

Desarrollo de evidencias y recomendaciones

Las evidencias y recomendaciones provenientes de otras guías de práctica clínica, utilizadas como referencia, mantuvieron la gradación según la escala original SIGN. En caso contrario, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis crítico de la bibliografía científica, mediante la escala NICE (*National Institute for Clinical Excellence*), para emitir el nivel de evidencia (**NE**) y grado de recomendación (**GR**).

Las evidencias se clasificaron de forma numérica y las recomendaciones con letras, ambas en orden decreciente de acuerdo con el tipo de diseño y la calidad metodológica del estudio.

Alcance de la guía

Esta guía de práctica clínica está dirigida a médicos de primer contacto, especialistas y todo el personal de salud implicado en la atención de pacientes con factores de riesgo, abordaje diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis y mujeres mexicanas posmenopáusicas. Los nuevos resultados de la investigación clínica proporcionarán evidencias actualizadas de esta guía.



ANTECEDENTES

La osteoporosis es una enfermedad sistémica del esqueleto que se distingue por deficiente masa ósea y deterioro de la microestructura del hueso, lo que resulta en elevado riesgo de fragilidad y fracturas. En la actualidad se ha introducido el concepto de resistencia ósea, que incluye la cantidad de masa ósea determinada por densitometría y la calidad que, si bien existe, es difícil medirla con métodos actuales.⁵

En México se estima que 70% de las mujeres de 50 años o mayores tienen masa ósea baja (50% con osteopenia y 20% con osteoporosis); este porcentaje, proyectado a la población del año 2025, resultaría en 9,189,991 mujeres con masa ósea baja.⁶ Se ha reportado que la incidencia de fracturas de cadera es de 169 por cada 100,000 mujeres al año. Esto sugiere que el riesgo de fracturas de cadera en mujeres mexicanas de 50 años o mayores será de 8.5% por el resto de su vida.⁷ La prevalencia de fracturas vertebrales morfométricas (detectadas radiográficamente) es de 19.2%.³

Los costos de atención de la osteoporosis y sus complicaciones (fracturas) representan importantes retos para los sistemas de salud, debido al gran número de pacientes que aún con diagnóstico de osteoporosis o fracturas no reciben tratamiento.

Todas las mujeres posmenopáusicas deben evaluarse para identificar los factores de riesgo para osteoporosis (Cuadro 1); esto permitiría establecer si requieren densitometría central. Los principales factores de riesgo son: edad, fracturas por fragilidad después de los 40 años, peso bajo y deficiencia estrogénica de cualquier origen. En estos casos, la densitometría central está plenamente justificada.

Diagnóstico de osteoporosis

La densitometría ósea por absorciometría dual de rayos X (DXA) es el patrón de referencia para:

Cuadro 1. Factores de riesgo de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas

Mujeres de 65 años de edad o mayores
Deficiencia estrogénica
Antecedente de fractura por fragilidad, incluidas las morfométricas
Peso corporal bajo: menos de 60 kg, IMC menor de 20 kg/m ² o pérdida de peso excesiva (> 10% del peso corporal a los 25 años de edad)
Antecedente familiar de fractura de cadera (familiar de primer grado con diagnóstico de osteoporosis)
Tratamiento con glucocorticoides*
Prescripción de anticonvulsivos, inhibidores de la bomba de protones, inhibidores de la recaptura de serotonina o inhibidores de aromatas
Tabaquismo actual
Alcoholismo (más de tres unidades diarias de alcohol, donde la unidad de bebida estándar contiene 10 g de alcohol)
Artritis reumatoide (factor independiente)
Osteoporosis provocada por hipertiroidismo, osteodistrofia renal, hipogonadismo, entre otros

IMC= índice de masa corporal (peso/altura²). Modificado de Kanis 2008 y Babor 2001.^{8,9}

*Pacientes que reciben 5 mg o más de prednisona, o su equivalente por más de tres meses.

- Diagnóstico de osteoporosis establecido en el cuello femoral, la cadera, la columna lumbar (vértebras lumbares 1 a 4) y el radio 33%, que se realiza cuando es imposible la medición en otras regiones, en pacientes obesas o con hiperparatiroidismo.
- Obtener información pronóstica del riesgo de fractura en las diferentes regiones.
- Seguimiento de los cambios de la densitometría mineral ósea que puedan aparecer en las regiones mencionadas a largo plazo, ya sea por la evolución natural de la enfermedad o por efecto del tratamiento.

En México se elaboró una base de datos con pacientes del norte, centro y sur del país, que funciona como población de referencia, sólo con equipo GE®.¹⁰ Otros equipos utilizan como referencia los valores de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición III de Estados Unidos.¹¹

¿Cuál es la utilidad de la densitometría ósea en el diagnóstico de osteoporosis?

La densitometría ósea establece el diagnóstico de osteoporosis mediante los criterios de la OMS.

La medición de la densitometría mineral ósea por absorciometría dual de rayos X (DXA) permite:

1. Establecer el diagnóstico de osteoporosis (no su origen) antes de sufrir fracturas.
2. Valorar el riesgo de fracturas y ofrecer tratamiento oportuno.
3. Vigilar la respuesta al tratamiento o valorar el comportamiento de la densitometría mineral ósea sin éste.

El criterio diagnóstico de la OMS de “normalidad” (osteopenia o masa ósea baja, osteoporosis y osteoporosis establecida cuando el paciente sufrió alguna fractura) se basa en el *T-score*, que compara la densitometría mineral ósea (DMO) de una paciente posmenopáusica con una DMO promedio de la población joven de referencia, y se expresa en desviaciones estándar. El criterio puede aplicarse a mujeres posmenopáusicas y hombres de 50 años de edad o mayores, siempre y cuando la DMO pueda medirse por absorciometría dual de rayos X en los sitios mencionados. Los criterios de la OMS no aplican para densitometría periférica ni estudios con ultrasonido.

En mujeres premenopáusicas se utiliza el *Z-score*, que compara la densitometría ósea de una premenopáusica de determinada edad con otra sana de la misma edad. Cuando está por debajo (menos de dos desviaciones estándar) de lo esperado para esa edad, se interpreta como “masa ósea baja” (Cuadro 2).

¿Cómo se mide la densidad mineral ósea?

La densidad mineral ósea (DMO) se mide con un equipo que utiliza la absorciometría dual de

Cuadro 2. Clasificación densitométrica de la osteoporosis según la OMS (2011)¹²

Criterios de la OMS	Valor <i>T-score</i>
Normal	1.00 a < 1.00
Osteopenia o masa ósea baja	< 1.01 a < 2.49
Osteoporosis	< 2.5 o valores menores
Osteoporosis establecida	< 2.5 o valores menores y alguna fractura por fragilidad

rayos X para determinar la cantidad de masa ósea en g/cm^2 , es decir, es una valoración por área de la DMO, ya sea en la cadera, el cuello femoral, la columna lumbar y el radio al 33% (sólo en casos específicos). De acuerdo con esta medición, que se expresa en *T-score*, la DMO se clasifica en desviaciones estándar y establece las categorías diagnósticas de la OMS: normal, osteopenia u osteoporosis.¹³

La principal limitación de la densitometría es la expresión de cambios degenerativos en la columna lumbar, que al igual que la osteoporosis ocurre a medida que el paciente envejece. Estos cambios degenerativos elevan falsamente la densitometría mineral ósea y pueden subestimar el diagnóstico de osteoporosis; por lo tanto, en pacientes geriátricos con estos cambios, es mejor valorar la región femoral o el radio al 33%. La escoliosis o rotoescoliosis, las fracturas previas o provocadas por osteomalacia, alteran la lectura de la densitometría mineral ósea y pueden subestimar o sobrestimar el diagnóstico de osteoporosis. La medición de la densitometría mineral ósea por absorciometría dual de rayos X también se utiliza para detectar las fracturas vertebrales (principalmente asintomáticas) y obtener la puntuación de hueso trabecular; en algunas ocasiones puede realizarse el análisis corporal por absorciometría dual de rayos X y valorar el contenido de masa magra y grasa.

¿A quién debe realizarse la densitometría ósea?

La decisión de realizar la densitometría ósea se basa en los factores de riesgo para masa ósea



baja y fracturas. Sólo debe indicarse cuando los resultados puedan modificar la decisión del tratamiento. De acuerdo con algunas guías, debe considerarse en los siguientes casos:¹⁴ **NE:1+**, **GR:A**

- Mujeres de 65 años de edad o mayores, independientemente de los factores de riesgo.
- Mujeres en transición a la menopausia y hombres de 50 a 64 años de edad con factores de riesgo de pérdida de masa ósea o fracturas.
- Pacientes con alguna fractura por fragilidad después de los 40 años de edad, con enfermedad inflamatoria (artritis reumatoide) o quienes reciben tratamiento asociado con masa ósea baja o pérdida de hueso (5 mg/día o más de prednisona por más de tres meses), fractura vertebral u osteopenia detectada en la radiografía.

¿Cuáles son los factores de riesgo clínicos en la predicción de fracturas?

El FRAX[®] es una herramienta creada por la OMS para evaluar el riesgo de fractura por osteoporosis (vertebral clínica, antebrazo, húmero o cadera) a 10 años, y en forma separada valora el riesgo de fractura del fémur. Puede calcularse con o sin la información requerida de la densitometría mineral ósea del cuello del fémur.

Los factores de riesgo para pronosticar las fracturas a 10 años son:

- Edad
- Género
- Índice de masa corporal bajo
- Antecedente personal de fractura en la etapa adulta
- Antecedente familiar de fractura de cadera en los padres

- Tratamiento crónico con glucocorticoides
- Tabaquismo actual
- Alcoholismo (más de tres unidades diarias)
- Artritis reumatoide
- Osteoporosis asociada con hipertiroidismo, hipogonadismo, entre otras.

El índice FRAX[®] permite al médico ver más allá del *T-score* y considerar factores de riesgo clínico adicionales. Es un instrumento útil para tomar decisiones en relación con el tratamiento de pacientes con osteopenia o densidad mineral ósea baja, y en quienes no existe indicación clara de establecer algún tratamiento de acuerdo con su DMO, pues incorpora otros factores de riesgo para fracturas. En conjunto con la densitometría, los factores de riesgo permiten establecer el riesgo de fractura de una manera más adecuada, comparada con la que se obtendría al utilizar cada uno por separado.

Es importante señalar que el índice FRAX[®] “no es una herramienta de diagnóstico”; requiere considerar aspectos epidemiológicos y estadísticos precisos de cada país, principalmente la incidencia de fracturas, morbilidad y mortalidad, y el costo directo e indirecto de las fracturas, entre otras variables, que permitan establecer un umbral en porcentaje, por arriba del costo-beneficio del tratamiento que se prescribirá. Por esto no es conveniente aplicar el FRAX[®] que no corresponda con las características de determinada población, si no se han estudiado las variables señaladas ni existen cifras confiables.

Entre sus limitaciones: no puede aplicarse a pacientes que reciben o hayan recibido tratamiento, ni en mujeres menores de 40 años de edad; sólo admite la medición de densitometría ósea del cuello femoral y sin factores de riesgo para caídas, entre otros.

En México se ha implementado esta herramienta y se trata de establecer el umbral de intervención para prescribir algún tratamiento.^{8,15}

¿Cuál es la importancia clínica de las fracturas vertebrales?

Las fracturas vertebrales suelen asociarse con osteoporosis; la mayor parte pasan inadvertidas y sólo 1 de cada 4 o 5 pacientes manifiesta dolor.

La detección de alguna fractura vertebral establece el diagnóstico de osteoporosis, aun sin utilizar la densitometría ósea, siempre y cuando se hayan investigado y descartado razonablemente otras causas; además, es por sí sola una indicación de tratamiento para osteoporosis. Una fractura vertebral prevalente aumenta cinco veces más el riesgo de sufrir una nueva fractura. El hallazgo de fracturas vertebrales no reconocidas previamente puede cambiar la clasificación diagnóstica, aumenta el riesgo de nuevas fracturas y ayuda a establecer el tratamiento. Menos de 20% de los pacientes con alguna fractura por fragilidad reciben tratamiento en el primer año de haber sucedido, lo que aumenta el riesgo de nuevas fracturas.^{14,16}

Tratamiento quirúrgico-ortopédico de las fracturas

Los pacientes mayores de 50 años de edad con alguna fractura deben enviarse con el ortopedista, pues la valoración temprana facilita el procedimiento quirúrgico, mejora los resultados y el pronóstico. La fractura de cadera debe intervenir lo más pronto posible, de esta manera se reducen importantemente la morbilidad y mortalidad. Debe establecerse un protocolo diagnóstico y terapéutico de osteoporosis en todas las pacientes con fracturas.¹⁷

¿Cuál es la utilidad de la radiografía en el diagnóstico de fracturas vertebrales?

La radiografía convencional es el método de elección para confirmar las fracturas por

fragilidad en las regiones más susceptibles; sin embargo, no es un estudio útil para el diagnóstico de osteoporosis. Considerando que más de 75% de las fracturas vertebrales pasan inadvertidas, es importante su detección temprana. Un método que ha demostrado eficacia recientemente es la "evaluación de fracturas vertebrales por absorciometría dual de rayos X". Este estudio puede practicarse al momento de realizar la densitometría convencional, en el mismo centro médico y con un costo razonable.

De acuerdo con las recomendaciones de la *National Osteoporosis Foundation* es conveniente practicar la valoración de fracturas vertebrales por absorciometría dual de rayos X en:

- Mujeres de 70 años o mayores
- Mujeres de 65 a 69 años con *T-score* menor de 1.5
- Mujeres de 50 a 64 años con factores de riesgo asociadas (fracturas por fragilidad, pérdida de la estatura de 4 cm según su historia clínica, o de 2 cm si está en seguimiento, pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con esteroides).

GR:E CGE

¿Cuál es la utilidad de los marcadores de remodelado o reestructuración ósea?

En la actualidad los marcadores de remodelación ósea siguen estudiándose para estandarizar su caracterización y evaluar su utilidad en pacientes con osteoporosis. El propéptido de colágeno tipo I (s-PINP), como marcador de formación, y el telopéptido de colágeno tipo I (s-βCTX), como marcador de resorción, se investigan en el área de la osteoporosis.

La investigación de marcadores de remodelación ósea favorece el conocimiento del mecanismo de acción de diversos fármacos para la osteoporosis;



la prescripción generalizada de estos marcadores no se recomienda en la práctica clínica diaria.¹⁸

GR:E CGE

Estudios de laboratorio

Antes de iniciar cualquier tratamiento deben considerarse las diferentes enfermedades que pueden provocar osteoporosis. Entre las más frecuentes se encuentran: hipertiroidismo, artritis reumatoide, asma, psoriasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, entre otras.

Si en la evaluación clínica de una mujer posmenopáusica no existe sospecha de alguna enfermedad concomitante que explique la osteoporosis, es probable que no requiera otra evaluación más profunda. En contraste, en mujeres premenopáusicas se ha encontrado que 50% de los casos tiene enfermedades asociadas, por lo que es conveniente evaluar a cada una mediante estudios pertinentes, según sea el caso. Las pruebas recomendadas incluyen: hemograma, química sanguínea, determinación de calcio sérico y urinario, fosfatasa alcalina, pruebas de función hepática y tiroidea, y concentración de vitamina D, principalmente en pacientes geriátricos y con poca exposición solar.

Objetivos del tratamiento de la osteoporosis

Los principales objetivos comprenden: reducir el riesgo de la primera fractura y prevenir las futuras. Es importante informar a los pacientes los alcances de la enfermedad, explicar las opciones de tratamiento farmacológico y no farmacológico, y los resultados que se esperan con su prescripción. Antes de iniciar el tratamiento de la osteoporosis deberán investigarse y descartar, razonablemente, las causas secundarias de la enfermedad.

Tratamiento no farmacológico

¿Cuál es el tratamiento no farmacológico de la osteoporosis en la mujer posmenopáusica?

Implica diferentes medidas: realizar actividades físicas a cualquier edad, consumir calcio y vitamina D, reducir el tabaquismo y consumo de alcohol. No existe evidencia sólida para apoyar estas medidas; sin embargo, pueden ser útiles para cualquier aspecto de la salud del individuo. El ejercicio físico reduce el riesgo de fractura, debido a que mejora la función muscular y la estabilidad, y disminuye el riesgo de caídas, pues tiene efecto en la densitometría mineral ósea. La contribución de estas acciones es deficiente en la ganancia mineral y prevención de fracturas, pero puede ser benéfica en algunos pacientes.^{5,19}

NE 4, GR: D

Entre los factores de riesgo que provocan caídas se incluyen: invalidez y trastornos de la movilidad, marcha y balance; edad avanzada e inmovilidad, trastornos visuales; enfermedades cardíacas y neurológicas; consumo de medicamentos (benzodiazepinas, antidepresivos y antipsicóticos, entre otros),²⁰ trastornos cognitivos y antecedente de caídas. Algunos factores pueden modificarse o corregirse.²¹

¿Cuál es la importancia del consumo de calcio y vitamina D?

Cada vez se conocen las repercusiones de la deficiencia de calcio, vitamina D y proteínas en pacientes de edad avanzada. En todas las etapas de la vida es importante el aporte de estos nutrientes, pues contribuyen a mejorar la estructura ósea y disminuir la probabilidad de osteoporosis conforme avanza la edad.²² **NE 4, GR: C**

El consumo de estos nutrientes debe incluirse en la alimentación cotidiana. Cuando existe

deficiencia de calcio debe complementarse con 1,000 a 1,200 mg/día. Las dosis más altas no producen beneficio, aumentan el riesgo de litiasis renal y de eventos cardiovasculares. La dosis recomendada de vitamina D₃ es de 600 a 800 UI para mantener las concentraciones sanguíneas por arriba de 30 ng/mL.⁵ **NE 4, GR: C**

En los pacientes geriátricos que permanecen en asilos, la complementación de calcio (1,200 mg) y vitamina D (800 UI) disminuye las tasas de pérdida de densidad mineral ósea y el riesgo de fracturas.²³ **NE 1, GR: A**

El calcio y la vitamina D, en cualquiera de sus formas, no se consideran un tratamiento para la osteoporosis; sin embargo, son necesarios en los pacientes que reciben cualquier tratamiento farmacológico para esta enfermedad.

Tratamiento farmacológico

La Figura 1 muestra los principales sitios de acción de diversos medicamentos. Al seleccionar un tratamiento farmacológico para la osteoporosis debe considerarse la eficacia, seguridad y costo-beneficio, preferentemente demostrados en estudios clínicos controlados. No es válido comparar la eficacia de los medicamentos sólo por la reducción del riesgo relativo (RRR), pues cada estudio se planea con diferente metodología, criterios de selección de la población (edad, valor del *T-score*), sitio de medición de la densitometría ósea y número de fracturas; mecanismos de acción de los medicamentos, las dosis de calcio y vitamina D, y evaluación radiográfica de las fracturas vertebrales, por señalar sólo algunos; es decir, la heterogeneidad de los estudios no permite comparaciones justas. Hasta el momento no se han realizado estudios frente a frente que valoren la reducción del riesgo de fractura. Para obtener una reducción del riesgo de fractura, como lo señalan diferentes estudios, es necesario tratar a los pacientes por un periodo mínimo de

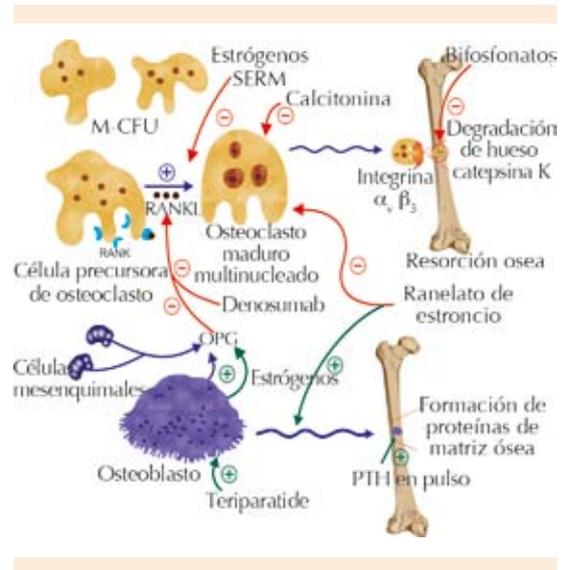


Figura 1. Sitios de acción de los medicamentos para la osteoporosis

Función y producción de osteoblastos y osteoclastos a partir de sus precursores. El ligando del activador del receptor del factor nuclear $\kappa\beta$ (RANKL) desempeña una función primordial, debido a que estimula las células precursoras para su diferenciación en osteoclastos. El RANKL se enlaza con el receptor RANK en la superficie de los precursores de osteoclastos para estimular su diferenciación, maduración y acción resortiva al unirse a la superficie del hueso a través del receptor de integrina. Esta actividad agonista de RANKL en los osteoclastos es antagonizada por la osteoprotegerina, que es secretada por los osteoblastos y sus precursores, las células del mesénquima. RANKL: ligando del activador del receptor del factor nuclear *kappa* B; OPG: osteoprotegerina.

tres años, excepto con teriparatida que su límite máximo es de dos años; por lo tanto, el paciente debe estar informado y consciente de la duración del tratamiento para obtener el efecto deseado.

¿Qué pacientes deben recibir tratamiento?

El *T-score* menor de 2.5 establece el diagnóstico de osteoporosis. Aunque no representa el umbral de tratamiento, coincide con la mayoría de los casos para considerarlo ideal, además del



antecedente de una o más fracturas por fragilidad, independientemente del valor *T-score*. En México se investiga el umbral de intervención que permita una mejor utilización del FRAX®:

- Pacientes con *T-score* igual o menor de 2.5 en la columna lumbar o el fémur.
- Pacientes con fractura clínica o radiográfica en la vértebra o el fémur, independientemente del *T-score*
- Criterios del FRAX® y valores del umbral de Estados Unidos; pacientes con osteopenia o masa ósea baja y con probabilidad de fractura del fémur de 3% a 10 años o de 20% de fractura mayor relacionada con osteoporosis.

Terapia hormonal

La terapia hormonal fue la primera opción de tratamiento en pacientes posmenopáusicas con osteoporosis; sin embargo, el estudio WHI, que incluyó más de 27,000 pacientes para valorar el efecto de la terapia hormonal con estrógenos y progesterona demostró reducir el riesgo de fracturas vertebrales clínicas en 34% (RR 0.66, IC 95% 0.44-0.98) y con estrógenos en monoterapia en 38% (RR 0.62, IC 95% 0.42-0.93). Hasta el momento no se han realizado estudios que evalúen la reducción de fracturas morfológicas, es decir, las detectadas radiográficamente en ese importante estudio. En las fracturas de fémur, la terapia combinada mostró reducción del riesgo relativo (RRR) de 34% y riesgo relativo (RR) de 0.66 (IC 95% 0.45-0.98), mientras que los estrógenos en monoterapia reportaron RRR de 39% y RR de 0.61 (IC 95% de 0.41-0.91). La importancia de estos ensayos radica en que la población estudiada no tenía diagnóstico de osteoporosis por densitometría, es decir, era de bajo riesgo y aun así demostró reducción del riesgo de fractura, aunque el número necesario de pacientes a tratar (NNT) fue muy alto.²⁴⁻²⁶

Hoy en día la indicación principal de terapia hormonal se basa en la prevención de la osteoporosis y el mantenimiento de la masa ósea, no así para el tratamiento de la enfermedad cuando el diagnóstico se ha establecido; por lo tanto, no se considera de primera línea en el tratamiento farmacológico de osteoporosis, cuando hay otras opciones en su lugar. **GR:E CGE.**

También se indica en mujeres con menopausia temprana, quienes requieren tratamiento preventivo por pérdida ósea. Estas mujeres, si no se encuentra contraindicada, pueden beneficiarse de la terapia hormonal hasta la edad promedio en que aparece la menopausia, y podrán evaluarse otras opciones terapéuticas óseas específicas.²⁷

El riesgo de cáncer de mama debe sopesarse contra el beneficio en la prevención de fracturas; el riesgo absoluto de cáncer de mama es bajo con la terapia combinada, donde 38 de cada 10,000 mujeres al año se diagnostican con esta neoplasia *versus* 30 en quienes no la consumen, esto se traduce en 8 casos adicionales de cáncer de mama por cada 1,250 mujeres tratadas con terapia hormonal combinada en un año o una por cada 250 mujeres tratadas a cinco años. La monoterapia con estrógenos no ha demostrado aumento del riesgo.²⁸

Debe considerarse el aumento del riesgo de enfermedad coronaria y vascular cerebral en mujeres que inician la terapia hormonal después de 10 años de la menopausia.²⁴

Bisfosfonatos

Es el tratamiento de elección para prevenir y tratar la osteoporosis en pacientes posmenopáusicas. Funcionan como antirresortivos, al fijarse con los cristales de hidroxapatita durante largo tiempo.^{5,29}

Todos los bisfosfonatos han demostrado reducir la incidencia de fracturas vertebrales morfológicas.

tricas, es decir, las que muestran cambios en la altura de las vértebras en las radiografías. Los estudios de investigación suelen durar tres años y se evalúan diversos medicamentos.

En relación con las fracturas vertebrales morfológicas, el alendronato ha demostrado reducción del riesgo relativo (RRR) de fracturas vertebrales de 47 y 44% en el estudio FIT-I y FIT-II, respectivamente.^{30,31} **NE:2+, GR:C**

El risedronato reportó RRR de 41 y 49% en un estudio norteamericano y multinacional, respectivamente.^{32,33} **NE:2+, GR:C**

El ibandronato resultó con RRR de 52%³⁴ y el ácido zoledrónico por vía intravenosa de 70%;³⁵ **NE:2+, GR:C** todos los medicamentos mostraron resultados con significación estadística en la reducción de fracturas vertebrales morfológicas.

Todos los bisfosfonatos, excepto el *ibandronato*, han demostrado reducción significativa en el riesgo de fracturas de fémur. Alendronato mostró RRR de 51% (RR 0.49, IC 95% 0.23-0.99) en el estudio FIT-I;³⁰ el risedronato de 30% (RR 0.70, IC 95% 0.6-0.9)³⁶ **NE:2+, GR:C** y el ácido zoledrónico de 41% (RR 0.59, IC 95% 0.42-0.83) en el estudio HIP.³⁵ **NE:2+, GR:C** En esos estudios, la reducción del riesgo absoluto fue de 1.1% con número necesario de pacientes a tratar de 90 para cualquier medicamento.

En relación con las fracturas no vertebrales (muñeca, húmero, clavícula, cadera, pelvis y tibia), alendronato demostró una reducción de 28% (RR 0.72, IC 95% 0.58-0.90) en el FIT-I,³⁰ risedronato de 39% (RR 0.61, IC 95% 0.39-0.94) en el ensayo VERT³³ **NE:2+** y de 20% (RR 0.80, IC 95% 0.7-1.0)³⁶ junto con ácido zoledrónico de 25% (RR 0.75, IC 95% 0.64-0.87) en el estudio HIP. Las investigaciones con ibandronato no han demostrado reducción del riesgo relativo en este tipo de fracturas.³⁷ **NE:1++, GR:A** Los

principales efectos secundarios de los bisfosfonatos orales son: irritación esofágica y gástrica, hipocalcemia y alteración de la función renal. Es importante considerar la incapacidad para permanecer de pie o sentado, determinar las concentraciones séricas de calcio y de 25-OH-vitamina D, y corregirlas antes de prescribir algún bisfosfonato. Todos los pacientes con osteoporosis deben recibir suplementos de calcio y vitamina D. Los bisfosfonatos deben restringirse cuando la depuración de creatinina es menor de 30 mL/min. A largo plazo se han asociado con osteonecrosis mandibular, fracturas atípicas de fémur, cáncer de esófago, uveítis, entre otras; sin embargo, el beneficio en la reducción del riesgo de fractura sobrepasa estos efectos adversos, que si bien son graves son realmente poco frecuentes.¹⁹

Moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERM)

El tratamiento con raloxifeno (60 mg/día) ha demostrado eficacia en la reducción del riesgo relativo de fracturas vertebrales de 40% (OR=0.60; IC 95%:0.49 a 0.74). Sin embargo, no hay evidencia actual de su eficacia en fracturas de fémur y otras no vertebrales.³⁸ **NE:1++, GR:A**

El bazedoxifeno es un SERM de tercera generación con alta afinidad por los receptores de estrógeno alfa. En un estudio de cinco años, donde se incluyeron 4,216 mujeres con osteoporosis, disminuyó la incidencia de fracturas vertebrales en 4.5% de los casos, con reducción del riesgo relativo de 35% (HR, 0.65; IC95% 0.46-0.91). En fracturas no vertebrales la incidencia acumulada a cinco años no fue diferente entre los grupos: 9.5% con dosis de 20 mg, 7.6% con 40/20 mg y 9.0% con placebo. La incidencia de fractura de fémur no mostró diferencia entre los pacientes que recibieron 20 mg (0.8%), 20-40 mg (0.5%) o placebo (0.7%).³⁹



Los efectos secundarios de los SERM incluyen: calambres en las piernas, bochornos y aumento significativo de trombosis venosa, similar al que se aprecia con la terapia hormonal.^{39,40}

Se encuentran en desarrollo algunos medicamentos que conjugan la actividad de un SERM (con efecto protector del útero y la mama) y estrógenos combinados o en monoterapia (eficaces para el control de los síntomas vasomotores, atrofia vulvovaginal y prevención de la osteoporosis), denominados complejo estrogénico selectivo de tejido (TSEC, por sus siglas en inglés), con eficacia en la prevención de pérdida de la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas después de 2 años de terapia.⁴¹ **NE:1+**

Denosumab

Es un anticuerpo monoclonal con acción anti-resortiva dirigido contra ligandos del activador del receptor del factor nuclear kb (RANKL), que bloquea la activación de los osteoclastos. Los estudios con este fármaco han demostrado reducción del riesgo relativo (RRR) de 68% (RR 0.32 IC 95% 0.26-0.4) en fracturas vertebrales morfométricas. Reduce el riesgo de fracturas no vertebrales en 20% (HR 0.80; IC 95% 0.67-0.95); y fracturas de cadera con RRR de 40% (HR 0.60, IC95% 0.37-0.97).⁴² **NE:1+, GR:A**

La función anti-resortiva es rápida al inicio del tratamiento y se pierde al suspenderlo. Entre los efectos secundarios se han reportado infecciones cutáneas.

Calcitonina

La calcitonina de salmón es un fármaco con efecto limitado en el metabolismo óseo.⁴³ El estudio PROOF, realizado en 1,255 pacientes durante cinco años, reportó RRR de fracturas vertebrales de 33% (RR 0.67 CI 0.4-0.9). No demostró reducción significativa de fracturas de fémur ni

otras no vertebrales. **NE:1+** Este medicamento es cada vez menos prescrito en México, debido a la falta de evidencia que sustente su efecto en la reducción en fracturas no vertebrales.⁴⁴

Teriparatida (tratamiento osteoformador)

La fracción 1-34 de la hormona paratiroidea (PTH), conocida como teriparatida, es un osteoformador que ha demostrado, en 18 a 24 meses, RRR de fracturas vertebrales de 65% (RR 0.35 IC95% 0.22-0.55) y no vertebrales de 53% (RR: 0.47, IC95% 0.25-0.88). No se han comprobado efectos en las fracturas de fémur.⁴⁵ **NE:2++**, **GR:B** El tratamiento con PTH está indicado en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, con elevado riesgo de fracturas, simple o múltiples, intolerancia a otros tratamientos o no hayan tenido respuesta satisfactoria. **GR:2B** La pérdida de densidad mineral ósea se inicia rápidamente después de la suspensión del medicamento, por lo que es necesario tener opciones adicionales. El principal efecto secundario es la hipercalcemia.⁴³ **GR:E CGE**

Mecanismos de acción adicionales (anelato de estroncio)

El ranelato de estroncio es un catión divalente similar al calcio. Se han propuesto dos mecanismos de acción: 1) favorece la formación ósea y 2) inhibe la resorción ósea; sin embargo, aún se investiga al respecto.

Se han realizado dos estudios importantes con este medicamento: el SOTI, que demostró reducción de nuevas fracturas vertebrales morfométricas en 41% (RR 0.59 IC95% 0.48-0.73) a tres años;⁴⁶ y el TROPOS, donde se incluyeron 4,932 pacientes seguidas por tres años, cuya RRR fue de 39% RR 0.61 IC95% (0.51-0.73). En las fracturas no vertebrales se reportó RRR de 16% (RR: 0.84, IC 95% 0.70-0.99). En el estudio TROPOS, para valorar el efecto de las fracturas

de fémur, se encontró RRR no significativa de 15% (RR 0.85, IC 95% 0.61-1.19).⁴⁷

Recientemente, el *European Medicines Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use* emitió una recomendación para restringir el medicamento, debido al elevado riesgo de alteraciones cardiovasculares; además, recomiendan su prescripción sólo en casos de osteoporosis severa, en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fractura y sin problemas cardíacos o circulatorios.⁴⁸ **NE:E CGE**

¿Cómo debe ser el seguimiento de una paciente en tratamiento?

Lo más adecuado es establecer una relación de confianza con la paciente, para estar relativamente seguros del apego al tratamiento, ya sea farmacológico o no farmacológico, es decir, que sigue las indicaciones en cuanto a la toma o aplicación del medicamento o cambios en el estilo de vida. Incluso el mejor tratamiento no será eficaz si la paciente no se apega al tratamiento, de tal manera que debe supervisarse de manera individual.

Según el medicamento indicado y la respuesta esperada, es conveniente la densitometría ósea cada uno o dos años, de acuerdo con el criterio médico. Este estudio debe practicarse en el mismo centro hospitalario y con el mismo equipo. Es importante conocer el cambio mínimo significativo (CMS) de cada centro, que traduce con 95% de confianza el cambio real en la densitometría mineral ósea y quizás está condicionado por el efecto del medicamento y no por el error de precisión del equipo. También se recomienda medir la talla cada año y valorar las fracturas vertebrales por absorciometría dual de rayos X en caso de su reducción.

No hay consenso en la duración, suspensión temporal ni protocolo de tratamiento combinado.

Meta

Se recomienda realizar el estudio de densitometría mineral ósea después de completar un año de tratamiento, de ser posible en el mismo centro y con el mismo tipo de equipo, y considerar el cambio mínimo significativo. Cuando la densidad mineral ósea aumenta o se mantiene igual, según lo esperado para el cambio mínimo esperado (CMS) se considera una buena respuesta al tratamiento. Si por el contrario, la DMO disminuye, debe investigarse el apego al tratamiento; la mejor manera es preguntar directamente a la paciente y esperar una respuesta sincera; otra posibilidad de disminución o pérdida mineral ósea es la coexistencia de algún padecimiento asociado, que no se había detectado inicialmente. En los pacientes que sufren fracturas mientras permanecen en tratamiento, se recomienda investigar las causas secundarias y continuarlo.

CONCLUSIONES

Este consenso señala los principales lineamientos para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en mujeres mexicanas en la peri o posmenopausia. Es importante identificar a las pacientes con mayor factor de riesgo, medir la DMO, establecer el diagnóstico y elegir la mejor opción de tratamiento para cada caso. El tratamiento farmacológico y no farmacológico debe seleccionarse de acuerdo con las características de cada paciente y programar su vigilancia a largo plazo para evaluar el tratamiento y sus efectos adversos, con la finalidad de establecer su eficacia y seguridad. Todos los lineamientos señalados deben aplicarse en cada caso particular, según el criterio médico que debe predominar en cualquier recomendación. Esta tarea redundará en beneficio de la paciente, su familia y la salud pública.



REFERENCIAS

- Farahmand BY, Michaëlsson K, Ahlbom A, Ljunghall SI, et al. Survival after hip fracture. *Osteoporos Int* 2005;16:1583-1590.
- Johansson H, Clark P, Carlos F, Oden A, et al. Increasing age and sex-specific rates of hip fracture in México: a survey of the Mexican Institute of Social Security. *Osteoporos Int* 2011;22:2359-2364.
- Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragi S, et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int* 2009;20:275-282.
- Clark P, Carlos F, Vázquez Martínez JL. Epidemiología, costos y carga de la osteoporosis en México. *Rev Metab Oseo y Min* 2010;8:152-161.
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24:23-57.
- Murillo-Urbe A, Delezé-Hinojosa M, Aguirre E, Villa A, y col. Osteoporosis en mujeres posmenopáusicas mexicanas. Magnitud del problema. Estudio multicéntrico. *Ginecol Obstet Mex* 1999;67:227-233.
- Clark P, Lavielle P, Franco-Marina F, Ramírez E, et al. Incidence rates and life-time risk of hip fractures in Mexicans over 50 years of age: a population-based study. *Osteoporos Int* 2005;16:2025-2030.
- Kanis JA, on behalf of the WHO Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK, 2008. Disponible en: <http://www.shef.ac.uk/FRAX>
- Babor TF, Higgins-Biddle JC. Brief intervention for hazardous and harmful drinking. A manual for use in primary care, Ginebra: Organización Mundial de la Salud;2001.
- Delezé M, Cons-Molina F, Villa AR, Morales-Torres J, et al. Geographic differences in bone mineral density of Mexican women. *Osteoporos Int* 2000;11:562-569.
- Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, et al. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int* 1998;8:468-489.
- Valoración de riesgo de fractura y su aplicación en el tamizaje de osteoporosis durante la posmenopausia. Reporte del grupo de estudio de la OMS. Ginebra: Organización Mundial de la Salud 2011;serie 843.
- Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-1259.
- Papioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ* 2010;182:1864-1873.
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995;332:767-773.
- Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;285:320-323.
- Nuti R, Brandi ML, Isaia G, Tarantino U, Silvestri S, Adami S. New perspectives on the definition and the management of severe osteoporosis: The patient with two or more fragility fractures. *J Endocrinol Invest* 2009;32:783-788.
- Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, Griesmacher A, et al. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine position on bone marker standards in osteoporosis. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:1271-1274.
- Osteoporosis. Clinical guideline for prevention and treatment. Executive Summary. National Osteoporosis Guideline Group on behalf of the Bone Research Society, British Geriatrics Society, British Orthopaedic Association, British Orthopaedics Research Society, British Society of Rheumatology, National Osteoporosis Society, Osteoporosis 2000, Osteoporosis Dorset, Primary Care Rheumatology Society, Royal College of Physicians and Society for Endocrinology. [en línea]. Dirección URL: <http://www.shef.ac.uk/NOGG/NOGG_Executive_Summary.pdf>.
- Moylan KC, Binder EF. Falls in older adults: risk assessment, management and prevention. *Am J Med* 2007;120:493-497.
- Myers AH, Young Y, Langlois JA. Prevention of falls in the elderly. *Bone* 1996;18:87-101.
- Rizzoli R. Nutrition: its role in bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:813-829.
- Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-666.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
- Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. *JAMA* 2003;290:1729-1738.
- Women's Health Initiative Steering Committee, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-1712.
- Gass ML, Heights M, Manson JE, Cosman F, Hayes H, Grodstein F, et al. The 2012 hormone therapy position statement

- of: The North American Menopause Society. *Menopause* 2012;19:257-271.
28. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, Rodabough RJ, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006;55:103-115.
 29. Gallagher JC, Sai AJ. Biología molecular de la remodelación ósea: implicaciones para los nuevos blancos terapéuticos de la osteoporosis. *Rev Metab Oseo y Min* 2010;8:60-71.
 30. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-1541.
 31. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-4124.
 32. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282:1344-1352.
 33. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
 34. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-1249.
 35. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-1822.
 36. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:333-340.
 37. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin* 2008;24:237-245.
 38. Seeman E, Crans GG, Diez-Perez A, Pinette KV, Delmas PD. Anti-vertebral fracture efficacy of raloxifene: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006;17:313-316.
 39. Palacios S. Bazedoxifene acetate for the management of postmenopausal osteoporosis. *Drugs Today* 2011;47:187-195.
 40. Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, Kung AW, et al. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporos Int* 2012;23:351-363.
 41. Lindsay R. Preventing osteoporosis with a tissue selective estrogen complex (TSEC) containing bazedoxifene/conjugated estrogens (BZA/CE). *Osteoporos Int* 2011;22:447-451.
 42. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-765.
 43. Mendoza N, Sánchez-Borrego R, Villero J, Baró F, et al. 2013 Up-date of the consensus statement of the Spanish Menopause Society on postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 2013;76:99-107.
 44. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med* 2000;109:267-276.
 45. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;249:1207-1215.
 46. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-468.
 47. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816-2822.
 48. Florence R, Allen S, Benedict L, Compo R, et al. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. Institute for Clinical Systems Improvement 2013.



La convivencia generacional en el trabajo médico

Tom Ubbelohde-Henningsen

Adscrito al servicio de Medicina Interna, jefe de residentes e internos, Hospital Español, México DF.

El problema de actitud en los hospitales de todo el mundo reside en la Y. Si, por un lado la generación Y, nacida entre 1984 y 2004, y por otro la disminución en la proporción de hombres (relación hombre-mujer) en los servicios médicos. No, no es una interpretación sexista de lo que pasa, sino una reflexión.

¿Ambos fenómenos son suficientes para explicar la pérdida del orden, disciplina, entrega y mística? No son únicos, pero ayudan a entender lo que pasa.

Es la primera vez que en los hospitales del país conviven día a día tres generaciones, en algunos casos hasta cuatro, al mismo tiempo. Es decir, tenemos personas nacidas entre 1925 y 1942: la “generación silenciosa”, entre 1943 y 1965: los “*baby boomers*”, los de 1966 a 1984: la “generación X”, y por último la “generación del milenio o Y”. Hay discusión en cuanto a las fechas de cada generación, pero números redondos es lo que es. Esto causa parte del conflicto y la falta de entendimiento entre los administrativos, directivos, pacientes y estudiantes. No es un tema de actitud ni de educación, se trata de un conflicto generacional. Mientras que la “generación silenciosa” y los *baby boomers* tienen afinidad y algunas prácticas en común, los de la generación X y la Y se parecen un poco más. Sin embargo, en los puestos directivos o consultivos tenemos *baby boomers* y en la práctica diaria se encuentra la generación Y, que son casi opuestos, pues crecieron en mundos muy diferentes. Pero encima de esa brecha generacional existe una tecnológica; mientras unos crecieron con el papel y la pluma, los últimos aplican la tecnología en su máxima expresión. Entre las diferencias generacionales se encuentra lo que muchos nos preguntamos: ¿por qué no están dispuestos a trabajar más horas, sacrificarse más, conocer más? La generación Y prefiere ganar menos y trabajar pocas horas. Son capaces de lograr mucho en poco tiempo, en especial si tienen la conectividad. Son personas que ven el mundo de otra manera. No van a gastar su memoria en cosas que están escritas y al alcance de los dedos; tampoco

Recibido: 2 de julio 2015

Aceptado: 5 de agosto de 2015

Correspondencia

Dr. Tom Ubbelohde Henningsen
ubbelohdetom@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Ubbelohde-Henningsen T. La convivencia generacional en el trabajo médico. Med Int Méx 2015;31:611-615.

aceptarán dogmas y frases de pasillo, como si fuera una realidad absoluta. Preguntarán y buscarán la respuesta en segundos y cuestionarán lo que uno les plantee. No son groseros, pero no están dispuestos a escuchar mentiras, porque saben que lo pueden buscar en segundos. Son más rápidos y hábiles con las computadoras que con los libros. Desgraciadamente les tocó una época en la que han dedicado mucho por aprender de la molécula y la reacción más compleja, pero no logran insertarla en el problema clínico real, es decir, posiblemente conocen mejor que las generaciones previas cómo se llega a una prueba avanzada, pero son incapaces de correlacionar la clínica con la resolución del problema, y cómo buscar y ordenar toda la información que tienen a su alcance.

La generación Y es reconocida por ordenar su trabajo al estilo de vida, mientras que las dos generaciones que le precedieron, ordenaron su vida al trabajo. Es más, una con mucha lealtad al patrón y la otra con mucho menos, pero centrada en el trabajo. La generación Y es, en general, egoísta, pero centrada en el bien común. En una paradoja, son centrados en ellos mismos, pero enfocados en la ecología.

Entonces, para que las cosas funcionen mejor en un hospital de enseñanza, debemos adaptar al hospital a quienes gobiernan en él, que acepten a las generaciones X y Y. No necesitamos reeducar a la generación Y. Ahí se encuentra una parte del problema de lo que está pasando. Todo el mundo ve su modelo, lo que era y ahora regresar a lo que funcionaba. Pero ese hospital, esas reglas y ese funcionamiento quedaron atrás. Las jerarquías de trabajo son diferentes para esta nueva generación; en lugar de tratar de hacerlos, caber en el molde de una o dos generaciones previas, debemos evolucionar e integrarnos en el modelo Y.

La generación Y incluye personas que vivieron periodos más largos de infancia y adolescencia que ninguna otra. Eso los hace irrespetuosos, de-

mandantes, incluso groseros y poco tolerantes a la frustración. Crecieron en un mundo muy diferente. Algunos modelos bastan para ejemplificar esta hipótesis. Nacieron en una época donde no se concibe la televisión sin control remoto y en muchas ocasiones no hay necesidad de compartir. Para los que somos de generaciones previas, sabíamos lo que significaba estar en una casa donde hubiera una televisión para toda la familia, con cinescopio y sintonizador manual de canales. Eso obligaba a la familia a ponerse de acuerdo qué canal y programa verían, según el estatus socioeconómico, además de seleccionar uno de los pocos canales disponibles. Coincidir para pasar al menos 30 minutos viendo el programa y sus anuncios. Suena trivial, pero era un ejercicio de tolerancia, tal vez de sumisión, donde se escogía por mayoría, porque el hermano mayor escogía o el consentido recibía lo que pedía; en general había que tolerar malos programas, con doblajes y anuncios.

Continuando con la tecnología, la radio y sus sintonizadores modernos; el fenómeno del autoestéreo y sintonizadores digitales. En los vehículos anteriores a esta generación, si es que tenían radio, era mono, pocas veces estéreo. Los primeros sólo con frecuencia AM y presintonía de 4 estaciones. Después evolucionaron a frecuencia AM y FM. Ya como un gran avance de la tecnología... con casetera (reproductor de cinta magnética). Eso obligaba a escuchar una estación desde que se abordaba el auto o seleccionar un *cassette* para escucharlo. No había posibilidad de saltar canciones. Con el avance tecnológico de ese tiempo podíamos tener algunos equipos que buscaban la siguiente canción, pero eso hacía que hubiera tolerancia. Aún cuando a principios de la década de 1980 se introdujeron los reproductores portátiles "Walkman[®]" había tolerancia, pues teníamos un *cassette* con un número finito de canciones. Estos internos y "residentes" que se encuentran en los hospitales hoy en día, no conocen algunos límites porque crecieron con CD (*compact*



disc) o *iPods*® con mucha mayor capacidad y autos con dispositivo intercambiable de cartucho de CD (6 o más), con diferente música para escucharse por horas. Al existir esto (audífonos y reproductores portátiles utilizados para toda actividad) se genera menos tolerancia y paciencia. No hay ninguna necesidad de negociar lo que quiere la mayoría, simplemente se colocan un par de auriculares y tienen su propio mundo. La generación Y ha sido educada por padres sumisos, que no querían las estructuras rígidas ni el orden. Permitieron que se les cuestionara todo y esto hizo que los residentes e internos de dicha generación no sigan las indicaciones al pie de la letra. Se ríen en su fuero interno cuando alguien les dice "¡brinca!" y en vez de preguntar "¿qué tan alto?", preguntan "¿por qué brincar?", y no necesariamente está mal, pero en la estructura rígida, casi militarizada de los hospitales, los cuestionamientos pueden considerarse amables o correctos. En especial si el tono es el equivocado. Estos jóvenes nacidos después de 1984 y antes del 2005 quieren seleccionar todo, no conocen límites a la variedad. Quieren variedad, inmediatez y son "democráticos" cuando les conviene. Regresando a la tecnología, esta generación creció con el aumento de las capacidades de memorias y *microchips*. Hoy en día cualquier teléfono móvil tiene más memoria y mejores procesadores que las computadoras más complejas de cuando ellos nacieron. Eso los hace requerir más capacidad, sorpresas con cualquier evolución tecnológica... Eso los hace difíciles de sorprender.

Hace poco, para tener acceso a información importante de cualquier tema, significaba tener acceso a las últimas revistas, los textos sagrados y suplementos de las reuniones internacionales. Hoy en día se *twittea* de las pláticas médicas casi en tiempo real. Puede leerse en línea todo lo que pasa en los congresos. Tienen acceso al instante de haberse publicado una revista. Es más, antes existía la emoción de abrir el apartado postal y ver la revista. Hoy podemos conectarnos por vía

internet el miércoles en la noche para tener el *New England Journal of Medicine*, que en teoría se publica los jueves. Esto cambia la perspectiva de una lectura comentada, simplemente por el acceso a la información. La disponibilidad de la información es, al mismo tiempo, parte esencial del *handicap* de la generación Y. Han estudiado en poco tiempo textos que antes eran de menor volumen e información. Actualmente cualquier tema se aborda desde su perspectiva histórica, epidemiología global y etiología hasta la molécula responsable, la genética y sus variantes. El abordaje diagnóstico ha evolucionado en los últimos años de manera vertiginosa; para esa generación, los milenarios, no les ha dado tiempo de asimilar. Las generaciones previas aprendieron conforme se fueron dando los avances. Por ejemplo, un gastroenterólogo *baby boomer* estudió las hepatitis virales, aprendió A, B, no A, ni B. Hoy existen clasificaciones que proponen hasta la H, variantes clínicas y virales con fenotipo y genotipos especiales para cada tratamiento. Años atrás no había siquiera mención de los tratamientos. Cuando los *baby boomers* habían asimilado esa información, progresaron en el entendimiento de la enfermedad, a la par de la información y disponibilidad a cuenta gotas de la misma. Es más, han seguido evolucionando de manera que no se confunden. Los jóvenes de hoy despliegan un abanico mayor de diagnósticos diferenciales que nunca antes se hacía, tienen a su disposición métodos diagnósticos que hacen que la clínica se desestime, pero esa cantidad de información los abrumba. No es sencillo acercarse a una enfermedad y leer desde el modelo más antiguo, la historia natural, las condicionantes genéticas y si es que el libro es suficientemente bueno puede abordar una verdadera explicación de fisiopatología. Una que no parte del supuesto que los alumnos tienen bases sólidas. Lograr que ese aprendizaje expreso sea significativo es un reto, no solo como médicos, personas y profesionales. Viven las enfermedades detrás de algoritmos, guías de práctica y publicaciones que muchas veces se contradicen. Es una gene-

ración que le cuesta mucho trabajo aprender de trucos o tips. Las perlas del pase de visita o en la entrega no les son importantes, y si esas perlas atañen comportamiento, trato con la familia o algo que no parece relacionado con el paciente, lo desestiman.

Otra parte de la tesis es la cambiante proporción de género en la medicina. Cada día vemos más mujeres en los hospitales, cada vez ingresan menos hombres a las carreras de la salud y esto cambia los modelos de aprendizaje, disciplina y entrega. Las doctoras que pertenecen a los *baby boomers* ingresaron a un mundo de hombres y se adaptaron como la excepción. No eran comunes en los servicios de medicina, menos en las áreas quirúrgicas y algunas estaban por completo fuera del panorama. A las mujeres de la generación X les costó trabajo insertarse en un mundo laboral que las rechazaba, discriminaba y trataba que quedaran al margen. Por eso, la mayoría desarrolló la mezcla casi perfecta de pasión, defensa de convicciones y trabajo. Han sembrado por el sendero más difícil, con jefes que las discriminaban y maestros que les exigían más que a los hombres, tendencia que se mantuvo hasta hace poco. Ser doctora, especialista en el mundo de los hombres, requería fuerza, convicción, pasión, incluso rudeza. Había una fuerza de autoestima muy por arriba de sus pares varones. Eran jefas despiadadas, rudas y muchas veces sarcásticas, casi groseras. Para las mujeres *milenials* la ruta ha sido más fácil, no necesitan estar por encima de sus pares, ni es indispensable ser mejores, con estar a la par de los varones o hasta en algunos casos con el mínimo esfuerzo, llegarán a la meta. Cada día ingresan más mujeres, son ordenadas, trabajan mejor que los hombres, son inteligentes y visuales, pero no necesitan ser tan fuertes y duras como las de antes. Eso ha debilitado al sistema, no porque sean débiles sino porque la competencia de antes se acabó. No es sexista, trato de no caer en clichés o discriminación. Es una realidad que vemos todos los días y en todos los servicios. Hay más

mujeres, se han ganado un lugar en el sistema, pero no hacen el esfuerzo de antes. Ya no son esas líderes despiadadas de antes, las formas y reglas han cambiado para todos. Anteriormente una jefa era condescendiente con otra mujer, le exigía más que al resto. Hoy en día el trato es igual, en algunos casos, para evitar que se les acuse de discriminación, incluso son laxas. Todos hemos suavizado el trato, el tono en los hospitales. Hombres y mujeres por igual. Las reglas y generaciones han cambiado; si queremos regresar a los hospitales de antes tendremos que aprender a viajar en el tiempo, porque lo que tenemos hoy ha llegado para quedarse. No vamos a reeducar a toda una generación, tenemos que evolucionar en los sistemas para adaptarnos a esta generación: la que no acepta una regla, sino la cuestiona. Una generación que vive conectada, entiende la tecnología como ninguna que le precedió. Son nativos digitales de una sociedad diferente. Eso sin analizar que son los primeros que desde adolescentes han vivido en un país muy diferente, de alternancia política, del miedo o respeto a la queja. Crecieron en un México con líneas de teléfono ilimitadas, televisión de paga, más número de canales de TV y *TV on demand*. No ven publicidad como antes, ni están obligados a escuchar la radio, leen poco y carecen de cultura general como la conocimos. Son estudiantes universitarios que no conocen de historia, gramática, bases fundamentales de matemáticas o física, muy limitados en química y así es muy difícil enseñar, aprender y tolerar como las cosas eran antes.

Insisto en que no tenemos que cambiar a una generación y a las que le siguen, lo que tiene que cambiar es el modelo. La enseñanza tradicional no es suficiente. El problema está en cambiar ahora la postura de los jefes de servicio y de curso que no entienden que el mundo cambió. Para bien o para mal, las competencias están aquí para quedarse, mismas que hay que enseñar. No es fácil adaptarse a una nueva realidad que requiere nuevas estrategias y modelos de



enseñanza. Debemos obtener el mayor provecho del cambio en todos los niveles. Para la mayoría, los nuevos modelos están equivocados porque son más permisivos, no se reprueba o se expulsa al que no cumple. El problema no está en el modelo de enseñanza sino en el nuevo modelo de derechos y pocas obligaciones. El problema de enfrentarse a una nueva generación de profesionales que no tiene la misma ética de trabajo y compromiso que sus antecesores, genera un conflicto que parece escalar desde el problema interno que le generan a sus jefes y profesores. A los jefes les está costando más trabajo entenderlos, pues no han evolucionado hacia un nuevo modelo de medicina.

No es fácil sostener la hipótesis generacional si sólo se observa al alumno y a la generación Y. Los profesores anteriores a la generación X conocieron un mundo muy diferente, mismo que muchas veces añoran. Ellos aprendieron con castigos verbales y físicos, fueron víctimas del abuso sistemático de los profesores y compañeros. Los profesores son los más lentos en entender y adaptarse a la nueva realidad.

Confunden las competencias con modelos laxos y permisivos. Las competencias no tienen nada que ver con ser permisivos, de hecho, puede ser igual de estricto, sólo que debe “jugar” con nuevas reglas. El problema radica en que no entienden a las competencias como lo son. Habrá que explicarles que el nuevo modelo aspira a la punta de la pirámide de Miller. Que no basta con saber, saber cómo, mostrar cómo, sino hacer (y hacerlo bien). Que el desafío consiste en tener médicos competentes en conocimientos y actitudes, que sean buenos en conocimientos y su entorno. Si no se entiende el modelo de Harden con un médico que demuestra lo que es capaz de hacer, cómo lo integra a su práctica y cómo es el médico como profesional, entonces no puede entenderse que no se está peleando con la

disciplina, orden, respeto y otras características del modelo anterior. La exigencia de aprendizaje no ha cambiado, lo que ha cambiado es cómo vamos a llevar a esos estudiantes de una nueva generación para que aprendan, cómo lograr que se motiven a estudiar, a ser mejores profesionales y personas.

Existen muchas propuestas de cambio para lograr que los cursos sean atractivos para esta nueva generación de médicos que están buscando un lugar en los hospitales del país; por ejemplo: cómo integrar la tecnología a los cursos, evitando los formatos tradicionales de clase, enseñar en contexto (de preferencia con modelos multimedia, participación activa, discusiones en pequeños grupos), la enseñanza con un modelo a seguir o un *role model* (que está presente y enseña con el ejemplo), involucrar a los residentes a desarrollar y usar las nuevas tecnologías en su entorno de enseñanza-aprendizaje, encontrar momentos libres de tecnología para mentalizar en lo que se enseña o discute. Esta nueva generación requiere reglas claras para no dar pie a cuestionamientos; las reglas y consecuencias deben estar establecidas de antemano, el desarrollo de un contrato de profesionalismo es una alternativa interesante, la enseñanza por tutores que son el ejemplo, premio-castigo externo al curso y calificación, involucrar a los residentes en proyectos y comités. Otro de los temas a los que se enfrentan los profesores con la nueva generación es el problema de comunicación. Deben discutirse abiertamente los límites de la comunicación y estar receptivos a la información. Proporcionarles retroalimentación por escrito y ser consistentes en el mensaje. Evitar los regaños y evaluaciones negativas en público y ofrecer retroalimentación positiva en público. Aunque parece redundante, la generación Y requiere retroalimentación al instante. No están preparados para recibir retroalimentación meses o años después.



Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda secundario a coccidioidomicosis

RESUMEN

La coccidioidomicosis pulmonar es una causa poco frecuente de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, cuya mortalidad es casi de 100%. Se requiere una fuerte sospecha para establecer el diagnóstico. Las características radiográficas pueden ayudar a distinguir la coccidioidomicosis. El diagnóstico definitivo consiste en la identificación del hongo mediante cultivo, muestras de tejidos o fluidos. Los estudios serológicos pueden ser útiles en su identificación. El tratamiento de la coccidioidomicosis en Latinoamérica consiste en fluconazol o itraconazol y amfotericina B. El soporte ventilatorio con limitación del daño pulmonar mediante ventilación protectora es fundamental, además de tratamiento antifúngico temprano. Es importante que los médicos conozcan las formas más severas de la enfermedad, para establecer el diagnóstico y tratamiento oportunos.

Palabras claves: coccidioidomicosis, SIRA, soporte ventilatorio, tratamiento antifúngico.

Héctor Romeo Vásquez-Revilla¹
Clemente Alejandro Raymundo-Aguilar¹
Eduardo Revilla-Rodríguez²

¹Intensivista adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos

²Jefe de Servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca, México.

Acute respiratory distress syndrome secondary to coccidioidomycosis

ABSTRACT

Pulmonary coccidioidomycosis is a rare cause of ARDS, but has a nearly 100% mortality. It requires strong clinical suspicion. Radiographic features can help distinguish coccidioidomycosis. Definitive diagnosis is based on the identification of the fungus by culture, tissue or fluid samples. Serologic studies may be useful in identification. Treatment of coccidioidomycosis in Latin America generally consists of fluconazole or itraconazole and/or amphotericin B. Respiratory support with limitation of lung damage by protective ventilation is essential, as the early use of antifungal therapy. It is important knowledge by doctors on the most severe forms of the disease that do allow early diagnosis and provide effective treatment.

Key words: Coccidioidomycosis, ARDS, respiratory support, antifungal therapy.

Recibido: 27 de abril 2015

Aceptado: 13 de julio 2015

Correspondencia

Dr. Héctor Romeo Vásquez Revilla
Aldama s/n, Paraje El Tule
71256, San Bartolo Coyotepec, Oaxaca
hromeo81@hotmail.com
hectorromeovasquez@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Vásquez-Revilla HR, Raymundo-Aguilar CA, Revilla-Rodríguez E. Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda secundario a coccidioidomicosis. Med Int Méx 2015;31:616-621.

ANTECEDENTES

La coccidioidomicosis, también llamada fiebre del Valle de San Joaquín, es causada por esporas inhaladas de la especie *Coccidioides immitis* (o *posadasii*) y es endémica en el suroeste de Estados Unidos.¹ Las manifestaciones clínicas varían desde una forma leve hasta una enfermedad potencialmente mortal, que causa insuficiencia respiratoria aguda, principalmente en pacientes inmunodeprimidos. La coccidioidomicosis provoca síntomas respiratorios en 40% de los casos; la forma leve de la enfermedad suele ser la más frecuente.² El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) es una manifestación poco común, pero letal, de la coccidioidomicosis pulmonar. Su mortalidad se estima en casi 100%, debido a la dificultad para diferenciarla clínicamente de otras causas de SIRA en zonas no endémicas.³

CASO CLÍNICO

Hombre de 33 años de edad, originario y residente del estado de Oaxaca, sin antecedentes crónico-degenerativos de importancia, que trabajó en el campo durante varios años en el sur de Estados Unidos y regresó a México hace 7 años.

Inició su padecimiento quince días antes de ingresar al servicio médico con tos en accesos, expectoración amarillenta, rinorrea y fiebre sin predominio de horario. Se automedicó con analgésicos sin obtener mejoría clínica. Una semana después manifestó disnea, acrocianosis y lesiones cutáneas tipo pápulas en pliegues, por lo que se internó en un hospital privado, donde recibió oxígeno suplementario, antimicrobianos y corticosteroides tópicos. Posteriormente se trasladó al Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca por falta de respuesta al tratamiento y deterioro respiratorio. Ingresó a la sala de urgencias con insuficiencia respiratoria; signos vitales: tensión arterial de 159/98 mmHg, frecuencia

cardíaca de 140/min, frecuencia respiratoria de 40/min, temperatura 37.7°C, saturación por oximetría de pulso de 45%, gasometría arterial con acidosis respiratoria e hipoxemia (pH 7.19, PCO₂ de 68, PO₂ de 55 y HCO₃ de 26), por lo que se realizó intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica. La radiografía de tórax mostró infiltrado intersticial bilateral (Figura 1).

Fue valorado e ingresado a la Unidad de Cuidados Intensivos con diagnóstico de neumonía grave adquirida en la comunidad, con escalas de severidad en las primeras 24 horas de APACHE II: 26 puntos (mortalidad de 56.9%) y SOFA: 10 puntos. La TAC de tórax simple reportó patrón micronodular y reticular generalizado, con tendencia a la confluencia en los ápices y bases pulmonares, broncograma aéreo derecho, derrame pleural y laminar basal (Figura 2). Los estudios de laboratorio de ingreso mostraron hemoglobina de 10.7 g/dL, leucocitos 14,970, bandas 8%, plaquetas 297,000, glucosa 88, mg/dL, urea 40 mg/dL, creatinina 1.2 mg/dL, sodio 149 mmol/L, potasio 5 mmol/L y cloro 113 mmol/l. Durante las primeras horas de estancia en la unidad de cuidados intensivos se identificó choque séptico, que requirió terapia de reanima-

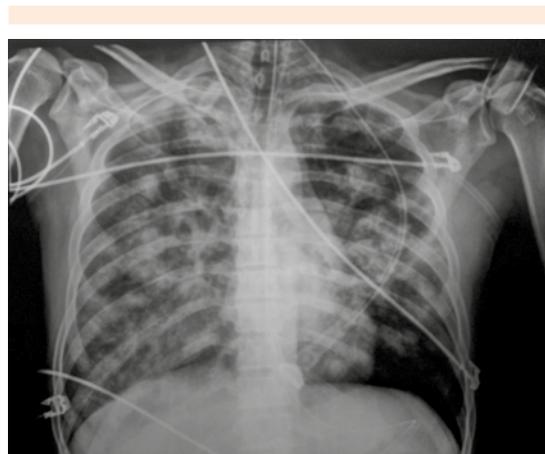


Figura 1. Radiografía de tórax al ingreso.

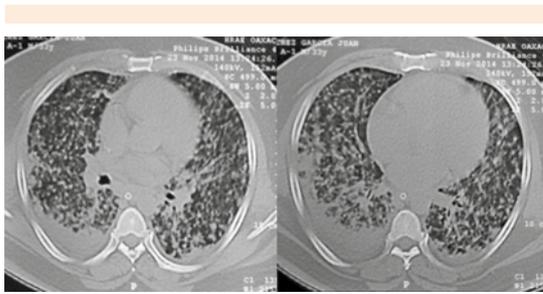


Figura 2. TAC simple de tórax.

ción temprana guiada por metas y norepinefrina, con lo que se mantuvo en metas para paciente séptico. Se intervino con ventilación mecánica controlada por presión; ingresó con los siguientes parámetros: presión inspiratoria 22 cmH₂O, PEEP 6 cmH₂O, relación I/E 1:2, FIO₂ 100%, con relación PO₂-FIO₂ al inicio 55 mmHg, con lo que se estableció el diagnóstico de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda grave (clasificación de Berlín). Se realizó el ajuste en las primeras horas de los siguientes parámetros: presión inspiratoria 20, PEEP 12, relación I/E 1:2, FIO₂ 90%) para mantener los de protección pulmonar (presión pico 32 cmH₂O, presión meseta 26 cmH₂O); los ajustes en la fracción inspirada de oxígeno y PEEP se realizaron de acuerdo con los controles de gasometría arterial (Figura 3).

Se inició tratamiento antimicrobiano con ceftriaxona, claritromicina y oseltamivir. En las primeras 24 horas de estancia hospitalaria se realizaron cultivos, que resultaron negativos a las 72 horas. La prueba de ELISA para VIH, panel viral para hepatitis e influenza H1N1 fueron negativas. El paciente tuvo evolución difícil, persistió con hipoxemia y, debido a la poca respuesta al tratamiento anterior, se prescribió imipenem, vancomicina y anfotericina B.

La broncoscopia reportó secreciones escasas y bronquitis generalizada, cuyas muestras se enviaron para cultivo de bacterias, hongos y BAAR con reportes negativos. Diez días después se le

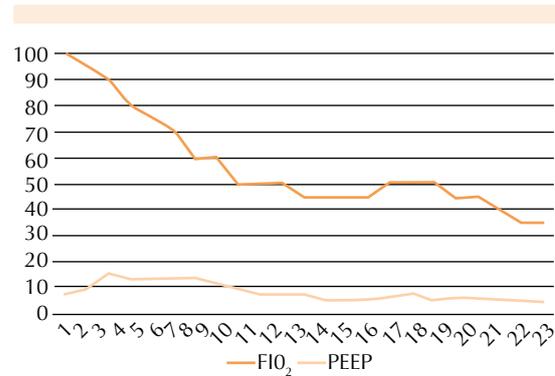


Figura 3. Requerimientos de FIO₂ y PEEP durante los días con ventilación mecánica.

efectuó una segunda broncoscopia, con muestras obtenidas de secreción bronquial para PCR de neumovirus, neumobacterias, tuberculosis y tinción de hongos que se reportaron negativos. Se enviaron las muestras para determinación de antígenos séricos de criptococo, histoplasma y anticuerpos para coccidioides. El hemocultivo periférico resultó con *Klebsiella pneumoniae* y las pruebas serológicas fueron positivas para anticuerpos anticoccidioides *immitis-posadasii*, con lo que se estableció el diagnóstico de coccidioidomicosis pulmonar. El paciente fue valorado por el servicio de infectología, quienes sugirieron continuar con el tratamiento con anfotericina B, suspender los antibióticos previos y permanecer con ertapenem, según el resultado del antibiograma para *Klebsiella pneumoniae*.

Se mantuvo al paciente con ventilación mecánica de “protección pulmonar”; se le realizó traqueostomía con técnica percutánea después de 14 días de ventilación. Se observó respuesta favorable con el tratamiento y mejor oxigenación (Figura 4), por lo que se retiró el ventilador mecánico después de 23 días. Salió de la unidad de cuidados intensivos el día 29 de estancia hospitalaria, para continuar a cargo del servicio de Medicina Interna e Infectología. El paciente evolucionó de manera satisfactoria, se le retiró la cánula de traqueostomía por broncoscopia y

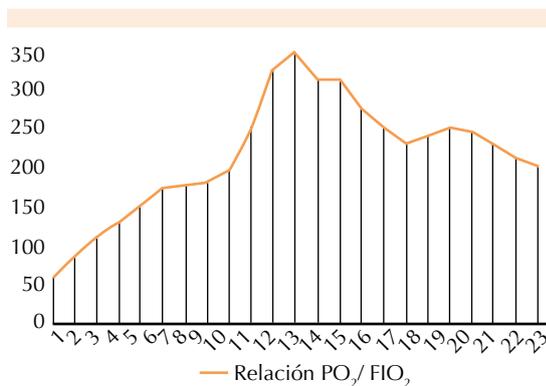


Figura 4. Comportamiento de la relación PO_2/FIO_2 durante los días con ventilación mecánica.

se otorgó el alta después de 38 días de estancia hospitalaria, para continuar con tratamiento en su domicilio.

DISCUSIÓN

La coccidioidomicosis pulmonar es una causa poco frecuente de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en zonas no endémicas; por lo tanto, se requiere realizar la historia clínica completa, que reporte el antecedente de visitas a lugares endémicos. Esto es importante en nuestro medio debido a los fenómenos migratorios, donde una parte importante de la población mexicana trabaja en zonas desérticas del suroeste de Estados Unidos y el norte de la República Mexicana; por lo tanto, esta infección debe incluirse en el diagnóstico diferencial.

Epidemiología

La coccidioidomicosis es una enfermedad causada por hongos ascomicetos del género *Coccidioides*, con dos especies descritas: *C. immitis* y *C. posadasii*. La coccidioidomicosis es endémica de regiones desérticas, la mayoría de los casos se reportan en el Valle de San Joaquín, California, el Sur de Arizona y de Nuevo México,

y el oeste de Texas.^{4,5} En México algunas de las áreas endémicas incluyen los estados de Baja California, Sonora, Chihuahua, Nuevo León y Tamaulipas. La situación epidemiológica actual de la coccidioidomicosis en nuestro país es incierta, se estiman anualmente más de 1,500 casos de la forma primaria y 15 de la enfermedad diseminada; sin embargo, estas cifras se consideraron de la situación epidemiológica antes de 1994.^{6,7}

Patogenia

En áreas endémicas *Coccidioides* se encuentra en fase saprófita o infectante, compuesta por hifas que contienen estructuras más pequeñas llamadas artroconidios. Las hifas se fragmentan incluso con las corrientes de aire más tenues y los artroconidios son transportados por el viento a grandes distancias.^{1,4} Desde que los artroconidios ingresan al aparato respiratorio, hasta su transformación en una esférula madura llena de endosporas a punto de eclosionar, transcurren 120 horas; 12 a 24 horas después se fragmentan y liberan endosporas hacia los tejidos circundantes.^{1,2,4}

Cuadro clínico

El cuadro clínico de la enfermedad es muy amplio y depende de las defensas del huésped, el tamaño del inóculo y, posiblemente, de factores específicos de virulencia o resistencia de los microorganismos. Cerca de 60% de las infecciones provocan pocos o ningún síntoma respiratorio, el 40% restante genera un síndrome pulmonar subagudo de alivio espontáneo.² Los síntomas de la infección pulmonar primaria consisten en fiebre, tos, dolor torácico, malestar; en algunas ocasiones genera reacciones de hipersensibilidad como: eritema nodoso, multiforme o tóxico, artralgias, artritis, conjuntivitis o epiescleritis.⁴ En las radiografías de tórax pueden observarse infiltrados, adenopatías hiliares y derrame pleural.¹⁻⁴ La coccidioidomicosis pulmonar crónica

progresiva produce tos, expectoración, fiebre y pérdida de peso.¹

Los pacientes con coccidioidomicosis pulmonar primaria suelen acudir a servicio médico por neumonía adquirida en la comunidad, que es difícil distinguirla de la que aparece por otros agentes causales. La pleura es un sitio comúnmente afectado en la infección primaria, 50 a 70% de los pacientes reportan algún tipo de dolor torácico.¹ El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda con hipoxemia severa es una complicación poco común de la coccidioidomicosis pulmonar y representa elevada mortalidad (casi de 100% en algunos reportes).^{1,2,8} Arsura reportó ocho pacientes inmunocompetentes con choque séptico secundario a coccidioidomicosis, quienes fallecieron a pesar de recibir tratamiento temprano con anfotericina B.¹³

Diagnóstico

Se requiere una fuerte sospecha diagnóstica, principalmente en zonas endémicas, y una historia clínica detallada del antecedente de visitas o estancias en dichas zonas. Aunque las características radiográficas ayudan a distinguir la coccidioidomicosis de otros agentes causales, pocas veces puede establecerse el diagnóstico con este método.¹ Aunque los estudios de imagen no son específicos, la identificación de un patrón miliar en la radiografía puede ser un dato que oriente al diagnóstico e indique la severidad de la micosis;¹² sin embargo, en ocasiones puede confundirse con tuberculosis miliar.

El diagnóstico definitivo de coccidioidomicosis se establece con la identificación del hongo mediante cultivo, muestras de tejido o fluidos. Las preparaciones con hidróxido de potasio (KOH) son útiles y fácilmente disponibles, pero carecen de sensibilidad y especificidad.^{4,7} La tinción fluorescente de Withe con fluoruro de calcio (CaF) es

la mejor técnica para detectar hongos. La tinción de plata de Grocott-metenammina es la más sensible para identificar hongos en preparaciones histopatológicas. La detección de una esférula madura de *C. immitis* con endosporas es patognomónica de la infección.⁷⁻¹⁰ El coccidioide se desarrolla en la mayor parte de los medios de cultivo (agar Saboraud, agar cicloheximida) o preparados bacterianos (agar sangre y chocolate). El crecimiento ocurre, generalmente, entre 4 y 5 días, por lo que se recomienda su identificación definitiva con el uso de sonda genética.⁴

La serología es el método diagnóstico más utilizado; 90% de la enfermedad pulmonar primaria se detecta con serología positiva en pruebas consecutivas.^{1,2} Se dispone de diferentes pruebas serológicas. La IgM contra coccidioide se detecta en 75% de los pacientes con infección primaria; la IgG suele aparecer después y persiste elevada durante mucho tiempo. Los títulos superiores a 1:32 indican enfermedad diseminada.⁷⁻¹¹

Tratamiento

Consiste en dos tipos de antifúngicos: los polienos (anfotericina B en su forma lipídica en pacientes con la variante grave de la enfermedad) y azoles (ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol). El tratamiento de la coccidioidomicosis en Latinoamérica generalmente consiste en fluconazol o itraconazol y anfotericina B.^{4,6,7,11}

La anfotericina B se prescribe a pacientes con las formas severas de la enfermedad. Es el fármaco de elección para el tratamiento de pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria o sepsis, en inmunodeprimidos o mujeres embarazadas.¹¹ El tratamiento inicial con anfotericina B es de 5 mg/día y se aumenta a 50 mg/día después de tres a cuatro días. Aunque puede administrarse hasta 1 mg/kg/día, las dosis mayores de 50 mg/día se asocian con insuficiencia renal.⁴⁻⁷



La prescripción de corticoesteroides sistémicos ha reportado algunos beneficios en pacientes con coccidioidomicosis y disminución de la inflamación intersticial en el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda;^{2,8,10} sin embargo, no hay evidencia definitiva para su indicación.

El tratamiento de pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda secundario a coccidioidomicosis no difiere mucho del provocado por otras causas. El soporte ventilatorio con limitación del daño pulmonar mediante ventilación protectora es fundamental, además de la indicación oportuna de antifúngicos.

CONCLUSIÓN

La coccidioidomicosis pulmonar es una enfermedad poco conocida, incluso en las zonas endémicas. Es importante que los médicos conozcan las formas más severas de la enfermedad, para establecer el diagnóstico y tratamiento oportunos.

REFERENCIAS

1. Spinello IM, Munoz A, Johnson RH. Pulmonary coccidioidomycosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29(2):166-173.

2. Desai NR, McGoev R, Troxclair D, Simeone F, Palomino J. Coccidioidomycosis in noendemic area: case series and review of literature. *J La State Med Soc* 2010;162:97-103.
3. Parish J, Blair J. Coccidioidomycosis. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:343-349.
4. Maroyoqui LA, Figueroa SR. Coccidioidomycosis. *Med int Mex* 2008;24(2):125-141.
5. Castañeda R, Laniado R. Coexistencia de tuberculosis y coccidioidomycosis. Presentación de dos casos clínicos. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2002;15:98-101.
6. Herrera L, Gómez V, Morales J. Coccidioidomycosis: serie de casos. *Neumol Cir Torax* 2006;65(4):206-213.
7. Castañón L, Aroch A, Bazán E, Córdova E. Coccidioidomycosis y su escaso conocimiento en nuestro país. *Rev Fac Med Univ Nac Autom Mex* 2004;47:145-148.
8. Nobre K, De Souza B, Soares L, Paiva J, Wanke B. Coccidioidomycosis: an unusual cause of acute respiratory distress syndrome. *J Pneumol* 2003;29(1):45-48.
9. Galgiani J, Ampel N, Blair J. Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2005;41:1217-1223.
10. Cantanzaro A. Coccidioidomycosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2004;25:123-128.
11. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, et al. An official American thoracic society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;183:96-128.
12. Arsur E, Kilgore W. Miriary coccidioidomycosis in immunocompetent. *Chest* 2000;117:404-409.
13. Arsur E, Bellingshausen P, Kilgore W, Abraham J, Johnson R. Septic shock in coccidioidomycosis. *Crit Care Med* 1998;26:62-65.

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.



Ictiosis secundaria a hipotiroidismo. Presentación de un caso

RESUMEN

La ictiosis hereditaria de la piel afecta la queratinización o cornificación; se manifiesta por piel seca, escamosa, gruesa e hiperpigmentada, algunas veces frágil y ampollosa, que se desprende al rozarla. "Tirantez" de los párpados y labios; problemas en el crecimiento del cabello y alteraciones psicomotoras. Aparece en la infancia y permanece de por vida, con afectación leve. Los signos y síntomas suelen desaparecer durante el verano, aunque existen formas severas. La ictiosis adquirida relacionada con otras enfermedades se manifiesta en cualquier edad, ya sea como enfermedad sistémica o síndrome paraneoplásico. Los pacientes con hipotiroidismo padecen trastornos de la piel: hiperpigmentación difusa, piel seca y gruesa, y urticaria crónica. El mixedema generalizado es la característica más frecuente. Las manifestaciones asociadas incluyen: aumento de peso, letargo, debilidad, disminución del apetito, intolerancia al frío, piel fría, pálida y seca.

Caso clínico: hombre de 50 años de edad, con estenosis pulmonar congénita. En junio de 2014 refirió somnolencia, fatiga, edema generalizado, aumento de peso y debilidad. Exploración física: tensión arterial de 90/60 mmHg, peso de 76 kg, frecuencia cardiaca de 55 por minuto; piel seca, hiperpigmentada, gruesa, descamativa, con aumento de volumen de los lóbulos tiroideos, RS CS RS expulsivo pulmonar, hiporreflexia generalizada. Estudios de laboratorio: colesterol total 392.9, triglicéridos 346.7, T3 total 0.30, T3 libre 0.40, T4 total 10.7, T4 libre 1.01. HST más de 100. El ultrasonido de bocio mostró cambios de tiroiditis. El estudio histopatológico reportó: hiperqueratosis con granulosa reducida o ausente, discreta a moderada hiperqueratosis superficial, en asociación con un estrato granuloso delgado, incluso ausente; afectación folicular sin respuesta inflamatoria. Se inició tratamiento con levotiroxina. En marzo de 2015 desaparecieron los síntomas; se identificó tensión arterial de 110/70 mmHg, peso 73 kg, frecuencia cardiaca de 75, y desapareció la ictiosis. Los estudios de laboratorio reportaron: T3 y T4 total y libre dentro de los parámetros normales; sólo la TSH permaneció elevada (8.30).

Palabras claves: ictiosis adquirida, hipotiroidismo, piel descamativa.

Ichthyosis secondary to hypothyroidism. Case report

ABSTRACT

Hereditary ichthyosis affects skin keratinization or cornification; It manifested by dry, scaly, thick, hyperpigmented skin, fragile and sometimes blistering, which appears to touch her. "Tightness" of the eyelids and lips; problems with hair growth and psychomotor disturbances. It appears in

Juan Manuel Cortés-Ramírez¹
Juan Manuel de Jesús Cortés-de la Torre²
Raúl Arturo Cortés-de la Torre³
Alfredo Salazar-de Santiago¹
Laura Otilia Salazar-Fernández⁴
Marcela Ramírez-Rodríguez¹
Raquel de la Torre-Murillo¹
María José Carlos-de la Torre¹
Oscar Octavio Castelo-Ramos¹

¹ Área de Ciencias de la Salud, Unidad Académica de Medicina Humana, UAZ.

² Residente de Cardiología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

³ Escuela de Medicina Ignacio Morones.

⁴ Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Nuevo León.

Recibido: 5 de mayo 2015

Aceptado: 10 de julio 2015

Correspondencia

Dr. Oscar Octavio Castelo Ramos
oscastelo@gmail.com oscastelo@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Cortés-Ramírez JM, de Jesús Cortés-de la Torre JM, Cortés-de la Torre RA, Salazar-de Santiago A, Salazar-Fernández LO, Ramírez-Rodríguez M, de la Torre-Murillo R, Carlos-de la Torre MJ, Castelo-Ramos OO. Ictiosis secundaria a hipotiroidismo. Presentación de un caso. Med Int Méx 2015;31:622-625.



childhood and remains for life, with mild disease. Signs and symptoms usually disappear during the summer, although there are severe forms. Acquired ichthyosis related to other diseases manifest at any age, either as a systemic disease or paraneoplastic syndrome. Hypothyroid patients suffering from skin disorders: diffuse hyperpigmentation, skin dry and coarse, and chronic urticaria. Generalized myxedema is the most common feature. Demonstrations associated include: weight gain, lethargy, weakness, loss of appetite, intolerance to cold, cold, pale and dry skin.

Clinical case: 50 year old with congenital pulmonary stenosis. In June 2014 he referred drowsiness, fatigue, generalized edema, weight gain and weakness. Physical examination: blood pressure 90/60 mmHg, weight 76 kg, heart rate of 55 per minute; dry, hyperpigmented, thick, scaly, conaumento volume of thyroid lobes, skin RS RS CS expulsion lung, generalized hyporeflexia. Laboratory studies: 392.9 total cholesterol, triglycerides 346.7, T 3 Total 0.30 0.40 Free T3, T4 Total 10.7 free T4 1.01. HST over 100. The ultrasound showed changes thyroiditis goiter. The histopathological study reported: hyperkeratosis with reduced or absent, discrete to moderate surface hyperkeratosis, in partnership with a thin layer grained, grainy even absent; follicular involvement without inflammatory response. Treatment was initiated with levothyroxine. In March 2015 the symptoms disappeared; blood pressure of 110/70 mmHg, weight 73 kg, heart rate of 75 identified, and disappeared ichthyosis. Laboratory studies reported: T3 and total and free T4 within normal parameters; TSH only remained high (8.30).

Key words: Acquired ichthyosis, hypothyroidism, scaly skin.

ANTECEDENTES

La ictiosis es una enfermedad cutánea rara y hereditaria que afecta la queratinización (cornificación). Se caracteriza por cornificación (acumulación excesiva de escamas o células muertas) en la capa superior de la piel, debido a un defecto en el metabolismo de los corneocitos o de la matriz con gran cantidad de grasa a su alrededor y cuya función es unirse estrechamente con estas células.¹

Los síntomas incluyen: piel seca, escamosa, gruesa, algunas veces con ampollas y descamación, de color oscura, con grandes escamas separadas por profundas grietas; piel frágil y ampollosa que se desprende al rozarla. La

piel seca y rígida hace que el movimiento sea incómodo, provoca que la piel se agriete y se rompa. Es difícil caminar por el engrosamiento de la planta de los pies, agrietamiento de la piel de los dedos de las manos (hace que las tareas simples se vuelvan difíciles y dolorosas). También se observan: “tirantez” de los párpados y labios; problemas en el crecimiento del cabello y alteraciones psicomotoras con repercusiones sociales y psicológicas (baja autoestima, pocos amigos, miedo ante el sexo opuesto, depresión, obsesión, etc.).^{1,2}

Aparece durante la infancia y se mantiene de por vida, con afectación leve y tiende a curarse durante el verano; pueden existir formas severas de la enfermedad. Se caracteriza por gran acu-

mulación de escamas en la superficie cutánea y se clasifica con base en criterios genéticos y clínicos.

La ictiosis adquirida se manifiesta en cualquier etapa de la vida, puede aparecer como un síndrome paraneoplásico o una enfermedad sistémica, principalmente renal, lepra, hipotiroidismo, linfoma y SIDA. La descamación seca puede ser fina y localizarse en el tronco y las piernas, o ser gruesa y difusa.³

En pacientes con hipotiroidismo, los trastornos de la piel pueden ser específicos o inespecíficos, y relacionarse con la alteración endocrina: hiperpigmentación difusa, melasma y pigmentación periocular (signo de Jelinek), piel seca (en los casos que se diagnosticó como ictiosis adquirida, por la menor biosíntesis de esteroides en la epidermis) y gruesa, edema en los pies y engrosamiento cutáneo, urticaria crónica, prurito generalizado (idiopático). La dermatopatía tiroidea -mixedema generalizado por depósito de mucopolisacáridos ácidos en la dermis- es la característica más común del hipotiroidismo, le confiere un aspecto hinchado, seco y firme al tacto. Puede haber trastornos ungueales. Las manifestaciones asociadas con la enfermedad comprenden: aumento de peso, letargo, debilidad, disminución del apetito, intolerancia al frío, piel fría, pálida y seca.¹⁻⁵

El inicio del hipotiroidismo en el paciente adulto es insidioso y permanece durante varios años. Entre los signos cutáneos se identifica piel fría, seca (puede simular ictiosis) y pálida; el sudor disminuye, se observa pérdida de cabello, de aspecto ralo, seco y tiende a caerse, ya sea el de la cabeza o el cuerpo, frecuentemente en el tercio lateral de la ceja.

Cuando la ictiosis es provocada por otra enfermedad es posible curarse, pero no cuando es de carácter hereditario.

CASO CLÍNICO

Hombre de 50 años de edad con estenosis pulmonar congénita. Desde junio de 2014 refirió: somnolencia, fatiga, edema generalizado, aumento de peso y debilidad generalizada. Tensión arterial 90/60 mmHg, peso 76 kg. Frecuencia cardíaca 55 por minuto; piel seca, hiperpigmentada, gruesa, descamativa, con aumento de volumen de lóbulos tiroideos, RS CS RS expulsivo pulmonar, hiporreflexia generalizada (Figura 1). Estudios de laboratorio: colesterol total de 392.9, triglicéridos de 346.7, T3 de 0.30, T3 libre de 0.40, T4 total de 10.7, T4 libre de 1.01. TSH mayor de 100. El ultrasonido de bocio resultó con cambios de tiroiditis. El estudio histopatológico reportó hiperqueratosis con granulosa reducida o ausente, discreta a moderada hiperqueratosis superficial relacionada con un estrato granuloso delgado, incluso ausente. Se observó afectación folicular; no existió respuesta inflamatoria. Se prescribió tratamiento con levotiroxina.



Figura 1. Aspecto cutáneo antes de recibir tratamiento.

En marzo de 2015 se reportó asintomático, con tensión arterial de 110/70 mmHg, peso de 73 k, frecuencia cardiaca de 75 por minuto y desapareció la ictiosis. Estudio de laboratorio: T3 y T4 total y libre dentro de los parámetros normales, pero TSH elevada a 8.30 (Figura 2).



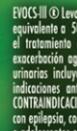
Figura 2. Aspecto cutáneo después de recibir tratamiento.

COMENTARIO

Existe fuerte asociación entre los signos y síntomas cutáneos y el hipotiroidismo, además de elevada incidencia de trastornos de la pigmentación, baja frecuencia de la dermatopatía tiroidea clásica y mixedema generalizado; por lo tanto, en cualquier paciente con las manifestaciones clásicas está indicado el estudio tiroideo. Debe solicitarse determinación de hierro, ferritina, perfil tiroideo y consultar al dermatólogo o endocrinólogo.

REFERENCIAS

1. Dogra A, Dua A, Singh P. Los trastornos cutáneos son frecuentes en las enfermedades tiroideas. *Indian J Dermatol* 2006;51(2):96-99.
2. Fonseca E. Manifestaciones dermatológicas de enfermedades sistémicas. Farreras. 14ª ed. Madrid: Mosby Doyma.
3. van Kecke E. Cutaneous manifestation of internal diseases. *Acta Clin Belg* 2003;58(5):302-7.
4. Zapata K, Ramírez AF. Manifestaciones cutáneas de las neoplasias malignas. *Rev Col Dermatol* 2009;17(2):109-120.
5. Callen JP, Jorizzo. Skin signs of internal diseases. *Dermatol Clin* 1989;7:403-607.

EVOCS-III  Levofloxacino. **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Cada tableta contiene: Levofloxacino hemihidrato equivalente a 500 y 750 mg de levofloxacino. Excipiente, c.p.p 1 tableta. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones debidas a microorganismos sensibles al levofloxacino: Sinusitis aguda, exacerbación aguda de bronquitis crónica, neumonía adquirida en la comunidad, infecciones complicadas de las vías urinarias incluyendo pielonefritis, infecciones de la piel y tejidos blandos, septicemia/bacteriemia relacionada a las indicaciones anteriores, infecciones intraabdominales, infecciones no complicadas de las vías urinarias, prostatitis. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a levofloxacino o a otros quinolonas o algún componente de este producto. Pacientes con epilepsia, con antecedentes de trastornos de los tendones relacionados con administración de fluorquinolonas, en niños o adolescentes en fase de crecimiento. El uso de levofloxacino está contraindicado en el embarazo, la lactancia, en niños y adolescentes debido a que con base en los estudios realizados en animales no puede excluirse por completo el riesgo de daño al cartilago de crecimiento en el organismo en desarrollo. **PRECAUCIONES GENERALES:** Como con otros quinolonas deberá ser usado con extrema precaución en pacientes predispuestos a crisis convulsivas como pacientes con lesiones preexistentes del SNC tratamiento concomitante con fenbuten y antiinflamatorios no esteroideos similares o con fármacos que bajan el umbral de las crisis convulsivas como la teofilina. Diarrea sobre todo si es severa persistente y/o sanginolenta durante o después del tratamiento con levofloxacino puede ser sintomática de colitis pseudomembranosa debida a Clostridium difficile. Si hay sospecha de colitis pseudomembranosa debe suspenderse inmediatamente la administración de levofloxacino y los pacientes deben ser tratados con terapia antibiótica específica sin pérdida de tiempo (por ejemplo vancomicina oral metronidazol o teicoplanina oral). En esta situación clínica están contraindicados los productos que inhiben el peristaltismo. La teicoplanina debe ser rara vez con quinolonas ocasionalemente. Llevar a la madre sobre todo del tendón de Aquiles. Este efecto adverso puede presentarse dentro de las 48 horas posteriores a haber iniciado el tratamiento y puede ser bilateral. Los pacientes de edad avanzada tienen una mayor tendencia hacia la tendinitis. El riesgo de ruptura de un tendón puede verse incrementado por la administración simultánea de corticosteroides. Si hay sospecha de tendinitis el tratamiento con levofloxacino debe suspenderse inmediatamente e iniciarse un tratamiento adecuado para el tendón afectado (por ejemplo inmovilización). En virtud de que levofloxacino se excreta sobre todo por los riñones la dosis deberá ajustarse en pacientes con insuficiencia renal. Aunque la fotosensibilidad es muy rara con levofloxacino se recomienda que los pacientes no se expongan en forma innecesaria a la luz solar intensa o a rayos UV artificiales (lámparas solares solarium) con el fin de prevenir fotosensibilización. Como con otros antibióticos el uso de levofloxacino especialmente si es prolongado puede resultar en sobrecrecimiento de microorganismos insensibles. Es indispensable la valoración continua de la condición del paciente. Si se presenta sobreinfección durante el tratamiento deben tomarse las medidas apropiadas. Pacientes con defectos latentes o actuales de la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa pueden estar expuestos a reacciones hemolíticas cuando se tratan con antibacterianos quinolónicos por lo que levofloxacino deberá emplearse con precaución. Algunas reacciones adversas como vértigo somnolencia o trastornos visuales pueden afectar la capacidad de concentración y de reacción del paciente por lo que pueden representar un riesgo en situaciones donde estas habilidades son de especial importancia como al conducir algún vehículo o operar maquinaria. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** EVOCS-III no debe emplearse durante el embarazo ni la lactancia. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** EVOCS-III es generalmente bien tolerado. En pruebas que involucraron 3865 pacientes, la incidencia de experiencias adversas relacionadas a levofloxacino fue de 6,2% de la cual fue 2,3% menor que la experimentada con los regímenes de comparación acumulados. Los eventos adversos más comunes (1%) considerados por los investigadores como probables o definitivamente relacionados al fármaco fueron: diarrea, náusea. Otros eventos adversos relacionados al fármaco observados en 0,3 a < 1% de la población en estudio fueron: flatulencia, dolor abdominal, prurito, rash, dispepsia, insomnio, mareo y vaginitis. Eventos adversos reportados adicionalmente por la experiencia mundial post-comercialización con levofloxacino incluyen: neumonitis alérgica, choque anafiláctico, reac-ción anafiláctico, distonía, EEG anormal, encefalopatía, eosinofilia, eritema multiforme, anemia hemolítica, falla orgánica multisistémica, palpitaciones, parestesia, prolongación del tiempo de protrombina, síndrome de Stevens-Johnson, ruptura de tendón, vasodilatación. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** Medicamentos que contienen cationes divalentes como sales de hierro o anticácidos a base de magnesio o aluminio no deben ingerirse dos horas antes o después de la administración de EVOCS-III. No se observó interacción con carbonato de calcio. La biodisponibilidad de EVOCS-III. Tabletas se reduce significativamente cuando se administra junto con sucralfato. Si el paciente debe recibir ambos fármacos es mejor administrar el sucralfato dos horas después de la administración de EVOCS-III. Puede presentarse una reducción pronunciada del umbral de crisis convulsivas cuando se administran quinolonas al mismo tiempo que teofilina antiarrítmicos no esteroideos o otros agentes que disminuyen el umbral de las crisis. Las concentraciones de levofloxacino fueron aproximadamente 13% más altas en presencia de fenbuten que cuando se administra solo. Debe tenerse cuidado cuando se coadministra el levofloxacino con fármacos que afectan la secreción tubular renal como el probenecid y la cimetidina sobre todo en pacientes con insuficiencia renal. El probenecid y la cimetidina tienen un efecto estadísticamente significativo sobre la eliminación del levofloxacino. La depuración renal de levofloxacino es reducida por cimetidina (24%) y probenecid (34%) ya que ambos fármacos son capaces de bloquear la secreción tubular renal del levofloxacino. Sin embargo a las dosis empleadas durante el estudio es muy poco probable que las diferencias estadísticamente significativas en la cinética tengan relevancia clínica. La vida media de ciclosporina aumenta 33% cuando se administró en forma concomitante con levofloxacino. Debido a que este aumento es clínicamente irrelevante no se requiere ajuste de la dosis de ciclosporina. Se ha reportado sangrado y/o aumentos en las pruebas de coagulación (TP/INR) lo cual puede ser grave en pacientes tratados con levofloxacino en combinación con antagonistas de la vitamina K (por ejemplo warfarina). Por lo tanto, deben monitorearse las pruebas de coagulación en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K. No hay una interacción clínicamente relevante con alimentos por lo que no hace falta tomar en cuenta este factor en la administración de EVOCS-III. La farmacocinética del levofloxacino no fue afectada en forma clínicamente importante cuando se administró junto con carbonato de calcio, digoxina, sulfametoxilo, ranitidina o warfarina. **PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Levofloxacino en estudios en animales no mostró efectos sobre la fertilidad ni en la reproducción. No es teratogénico sin embargo se observó retraso en la maduración de los fetos como resultado de la toxicidad materna. Como con otros fluorquinolonas levofloxacino produce ampollas y cavidades en el cartilago de animales sobre todo en animales jóvenes. Levofloxacino no induce mutación genética en células bacterianas y de mamíferos, sin embargo in vitro se observaron aberraciones cromosómicas en células de pulmón del hamster chino en ausencia de activación metabólica. En pruebas in vivo no mostró potencial genotóxico. Estudios en ratones después de la administración oral e intravenosa mostraron que levofloxacino es fototóxico sólo a dosis muy elevadas. En un ensayo de fotomutagenicidad levofloxacino no mostró potencial genotóxico y redujo el desarrollo de tumores en un estudio de fotocarcinogénesis. Levofloxacino no es carcinogénico. **DOSES Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Vía oral: La dosis usual de EVOCS-III. Tabletas en pacientes con función renal normal, es 500 mg cada 24 horas. Véase esquema de dosificación. EVOCS-III. Tabletas puede ser tomado sin alimentos. Los antibióticos que contienen calcio, magnesio o aluminio, así como sucralfato, cationes divalentes o trivalentes como hierro o multivitaminas conteniendo zinc deben ser tomados dentro de dos horas antes o después de la administración de levofloxacino. **ESQUEMA DE DOSIFICACIÓN:** Pacientes con función renal normal. **ESQUEMA DE DOSIFICACIÓN PACIENTES CON FUNCIÓN RENAL NORMAL:** Exacerbación de bronquitis crónica (500 mg c/24 horas durante 57 días); Neumonía adquirida en la comunidad (500 mg c/24 horas durante 7-14 días); Sinusitis (500 mg c/24 horas durante 10-14 días); Infecciones de piel y tejidos blandos (500 mg c/24 horas durante 7-10 días); Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (750 mg c/24 horas durante 7-14 días); Prostatitis crónica bacteriana (500 mg c/24 horas durante 28 días); Pielonefritis aguda o ITU complicada (750 mg c/24 horas durante 10 días); ITU no complicada (250 mg c/24 horas durante 3 días); Osteomielitis (500 mg c/24 horas durante 6-12 semanas); Septicemia/Bacteriemia (500mg c/12 o c/24 horas durante 10-14 días); Infecciones intraabdominales (500 mg c/24 horas durante 7-14 días). *En combinación con un antibiótico de cobertura anaerobia. **PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL (Dep. Cr. = Depuración de creatinina, DPCA = Diálisis peritoneal crónica ambulatoria, ITU = Infecciones del tracto urinario):** Infecciones respiratorias agudas / Infecciones de la Piel y Tejidos Blandos / Osteomielitis / Prostatitis crónica bacteriana: (con Dep. Cr. de 50 a 80 ml/min: no requiere ajuste de dosis); (con Dep. Cr. de 20 a 49 ml/min: dosis inicial de 500 mg, dosis subsecuente de 250 mg c/24 horas); (con Dep. Cr. de 10 a 19 ml/min: dosis inicial de 500 mg, dosis subsecuente de 250 mg c/48 horas); (Hemodiálisis: dosis inicial de 500 mg, dosis subsecuente de 250 mg c/48 horas); (DPCA = dosis inicial de 500 mg, dosis subsecuente de 250 mg c/48 horas; Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos: (con Dep. Cr. de 20 a 49 ml/min: dosis inicial de 750 mg, dosis subsecuente de 750 mg c/48 horas); (con Dep. Cr. de 10 a 19 ml/min: dosis inicial de 750 mg, dosis subsecuente de 500 mg c/48 horas); (Hemodiálisis: dosis inicial de 750 mg, dosis subsecuente de 500 mg c/48 horas); (DPCA = dosis inicial de 750 mg, dosis subsecuente de 500 mg c/48 horas); Pielonefritis aguda/ITU: (Dep. Cr. > 20 ml/min: No requiere ajuste de dosis); (con Dep. Cr. de 10 a 19 ml/min: dosis inicial de 250 mg, dosis subsecuente de 250 mg c/48 horas); ITU no complicada: (No requiere ajuste de dosis). *En combinación con un antibiótico de cobertura anaerobia. Pacientes con insuficiencia renal Dep. Cr. = Depuración de creatinina. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** En caso de una sobredosis aguda y si la ingestión es reciente, el estómago debe ser vaciado. El paciente debe ser observado y se debe mantener una adecuada hidratación. Levofloxacino no es eficientemente removido por hemodiálisis o por diálisis peritoneal. **PRESENTACIONES:** Caja con 7, 14 y 24 tabletas de 500 mg en envase de burbujas. (PVC/PVDC-A) Caja con 3, 5 y 7 tabletas de 750 mg en envase de burbujas. (PVC/PVDC-A) **RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:** Conservarse a temperatura ambiente o no más de 30° C y en lugar seco. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. No se administre a menores de 18 años ni a mujeres en periodo de lactancia. Hecho en México, por: LABORATORIOS LIOMONT S.A. DE C.V. A. López Mateos 68 Cuajimalpa de Morelos C.P. 05000 México, D.F.  Marco registrado Reg. No. 318M2008 SSA IV Clave IPP: JEAR-083300CT050297R 2008 **BIBLIOGRAFIA:** 1.-Madróñero Carlos López. Fluoroquinolonas en infecciones respiratorias comunitarias. Grupo de Patología Infecciosa y Antimicrobianos de la SEMG. Santiago de Compostela. Junio 2004. 2.- Monteverde A., Feldman Ch. Fluoroquinolonas respiratorias como antibiótico de primera línea en neumonía adquirida a la comunidad, posición en contra. Revista Argentina de Medicina Respiratoria. N.1: 28-31. 2008.3.-Castells, A., Vallano, D., Company, D., Kigau y J.M. Arnao. Utilización Hospitalaria de levofloxacino. Servicio de Farmacología Clínica, Fundación Institut Català de Farmacologia, Servicio de Farmacia Clínica, Hospital Universitari Vall de Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona Rov. Esp. Quimioterap., Junio 2003. Vol.16 (Nº 2): 221-226 2003. 4. Gligio M., M. Salgado, Parra I., Lorenz, Heras E., Beatriz et al. Susceptibilidad in vitro de patógenos respiratorios a levofloxacino y otros antimicrobianos. Rev. chil. infectol., 2000, vol.17, no.1, p.18-24. ISSN 0716-1018. No. de Ingreso SSA: 083300203AS113



EVOCS III[®]

levofloxacin

-  Una toma al día.¹
-  Fácil administración.^{1,3}
-  Alto índice de cumplimiento de tratamiento.^{1,2,3,4}
-  Buena relación Costo-Beneficio.³



En infecciones Respiratorias



Impida su evolución desde el DNA

La evolución de las Quinolonas





Rabdomiólisis provocada por fenoverina: presentación de un caso y revisión de la bibliografía

RESUMEN

Antecedentes: la rabdomiólisis es una alteración caracterizada por la ruptura de tejido muscular esquelético y fuga del contenido intracelular en el torrente circulatorio, que puede resultar en lesión renal aguda y muerte. La manifestación clínica varía desde una elevación asintomática de la creatinfosfocinasa (CPK), hasta riesgo de coagulación intravascular diseminada. El estudio de laboratorio con mayor sensibilidad es la determinación de enzimas musculares.

Caso clínico: hombre de 59 años de edad, que acudió a servicio médico particular con dolor abdominal, tipo cólico asociado con estreñimiento, donde le prescribieron fenoverina (200 mg/12 h), con lo que disminuyeron sus síntomas. Un día después manifestó malestar general, dolor muscular en los miembros pélvicos, debilidad generalizada y artralgias hasta llegar a ser incapacitante, motivo por el que acudió al servicio de urgencias de este hospital. Al interrogatorio refirió disminución del flujo urinario y coloración rojiza del mismo. Los estudios de laboratorio reportaron: leucocitos 13,000/mm³, hemoglobina 18.10 g/dL, hematocrito 53%, plaquetas 225.000/mm³, glucosa 97 mg/dL, BUN 47.5 mg/dL, urea 102 mg/dL, creatinina sérica 5.23 mg/dL, Na 137 mEq/dL, K 4.5, mEq/dL, Cl 102 mEq/dL, CPK 122,988 mg/dL, mioglobina mayor de 4,060, CKMB mayor de 310, DHL de 3,469. Durante su estancia hospitalaria manifestó neumonía por *Klebsiella pneumoniae* relacionada con ventilación mecánica. Se prescribió meropenem por 7 días. Se extubó 18 días después, sin observar complicaciones. El paciente recuperó paulatinamente la función renal, con disminución de las concentraciones de enzimas musculares.

Palabras clave: rabdomiólisis, creatinfosfocinasa, fenoverina.

Rhabdomyolysis secondary fenoverine: a case report and literature review

ABSTRACT

Background: Rhabdomyolysis is a disorder characterized by the breakdown of skeletal muscle tissue and leakage of intracellular content into the bloodstream, which can lead to acute kidney injury and death. The clinical presentation varies from asymptomatic elevation of creatine phosphokinase (CPK) to risk of disseminated intravascular coagulation. Laboratory testing is more sensitive determination of muscle enzymes.

Mónica Arébalo-López¹
América G. Urbina-Vázquez²
Jordana Lemus-Sandoval³
Guillermo Cárdenas-Membrila⁴

¹ Residente de Medicina Crítica.

² Residente de Medicina Interna.

³ Jefe de servicio de la Unidad de Cuidados Críticos Adultos.

⁴ Nefrólogo adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos.

Hospital General Dr. Manuel Gea González, México DF.

Recibido: 5 de mayo 2015

Aceptado: 13 de junio 2015

Correspondencia

Dra. Mónica Arébalo-López
Peña Pobre 69
14050, México, DF.
moniare727@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Arébalo-López M, Urbina-Vázquez AG, Lemus-Sandoval J, Cárdenas-Membrila G. Rabdomiólisis secundaria al consumo de fenoverina: presentación de un caso y revisión de la bibliografía. Med Int Méx 2015;31:626-632.



Case report: Male 59-year-old who went to private medical service with abdominal pain associated with constipation, They prescribed fenoverine (200 mg/12 h), which decreased their symptoms type. A day later has muscle pain in the pelvic limbs, generalized weakness and arthralgia to become disabling. The patient was attended in the emergency department of this hospital. In the interrogation comment decreased urinary flow and redness of it. Laboratory studies reported: leukocytes 13,000/mm³, hemoglobin 18.10 g/dL, hematocrit 53%, platelets 225,000/mm³, glucose 97 mg/dL, BUN 47.5 mg / dL, urea 102 mg/dL, serum creatinine 5.23 mg/dL , Na 137 mEq/L, K 4.5, mEq/L, Cl 102 mEq/dL, CPK 122.988 mg/dL, myoglobin >4,060, CKMB >310, and DHL 3,469. During the hospital had pneumonia associated with *Klebsiella pneumoniae* for mechanical ventilation. We used meropenem for 7 days. 18 days after were extubated, without complications. The patient gradually recovered his renal function with decreased levels of muscle enzymes.

Key words: Rhabdomyolysis, creatinephosphokinase, fenoverine.

RABDOMIÓLISIS

Definición

Es una alteración caracterizada por la ruptura de tejido muscular esquelético y fuga del contenido intracelular en el torrente circulatorio, que puede resultar en lesión renal aguda y muerte. La manifestación clínica varía desde una elevación asintomática de la creatinofosfocinasa (CPK), hasta riesgo de coagulación intravascular diseminada. El estudio de laboratorio con mayor sensibilidad es la determinación de enzimas musculares, con elevada concentración de CPK, cinco a diez veces mayor de su límite normal.¹

Antecedentes

Los casos más tempranos de rbdomiólisis reportados en la bibliografía se remontan al año 1881, referidos como la enfermedad de Meyer-Betz, que se manifestaba con la triada clásica de dolor muscular, debilidad y orina de color marrón; sin embargo, estos signos y síntomas no aparecen en

todos los pacientes.² El término rbdomiólisis se acuñó después de la segunda Guerra Mundial,³ cuando se observó que los soldados sufrían lesiones por compresión, esfuerzo físico extenuante y traumatismos, hallazgos que llevaron a mejor identificación de la enfermedad. En los últimos años se ha descrito asociada con esfuerzos extenuantes en atletas de alto rendimiento, en los entrenamientos militares, pacientes con enfermedades musculares, alteraciones innatas del metabolismo y consumo de drogas y fármacos.

Prevalencia

No existe una estadística confiable acerca de la frecuencia de rbdomiólisis, pero se han reportado cerca de 26,000 casos anuales en Estados Unidos. Un estudio en soldados en entrenamiento militar reportó 22.2 casos por cada 100,000 al año; el índice de recurrencia en esta población es de 0.08% por año.³ La verdadera incidencia varía debido a las múltiples formas clínicas en las que se manifiesta. La incidencia reportada varía de 13 a 50%.⁴ También, la tasa

de mortalidad en pacientes con rabdomiólisis asociada con abuso del consumo de drogas ilícitas y alcohol es de 3.4% y en quienes padecen vasculopatía e isquemia de las extremidades de 32%.⁴ Se ha reportado que más de 85% de los pacientes con politraumatismo tienen riesgo de rabdomiólisis, cuya mortalidad es cercana a 20% y se incrementa en caso de disfunción orgánica.⁵ Una complicación temible en pacientes con rabdomiólisis es la lesión renal aguda, independientemente de su causa, pues su pronóstico es significativamente malo; su prevalencia varía de 7 a 10%.⁴ Se han descrito casos de rabdomiólisis después del consumo de fenoverina,⁶ un derivado de la fenotiacina, comúnmente prescrito para cólicos menstruales y gastrointestinales. Su fisiopatología aún no es clara; sin embargo, se ha relacionado en pacientes con hepatopatías, quienes reciben tratamiento con estatinas. En México se han descrito casos aislados de rabdomiólisis asociados con fenoverina en el tratamiento de la colitis; el cuadro clínico aparece después de 48 horas de haberla consumido. Un estudio reportó un caso con insuficiencia renal aguda que requirió diálisis.^{7,8}

Etiología

El músculo-esquelético es propenso a daño hipóxico y afectación vascular debido a su localización periférica (Cuadro 1). Los medicamentos tienen papel importante entre las causas, principalmente los que se prescriben para tratamientos psiquiátricos (quetiapina, aripiprazol). Las estatinas están ampliamente reportadas en la bibliografía como causa de rabdomiólisis; no obstante, menos de 1% de los casos evoluciona a daño renal y el riesgo se incrementa a 6% cuando se prescribe en combinación con algún fibrato o con fármacos que inhiben su metabolismo mediante las isoenzimas P450 como: ciclosporina, warfarina, amiodarona, antifúngicos y bloqueadores de los canales de calcio. Los polimorfismos genéticos de los transportadores de proteínas que facilitan la captación

Cuadro 1. Fármacos relacionados con rabdomiólisis

Agentes que disminuyen la concentración de lípidos	Estatinas y fibratos
Fármacos psiquiátricos	Antipsicóticos Neurólépticos Inhibidores de la recaptación de serotonina Litio Ácido valproico
Antimicrobianos	Antirretrovirales (inhibidores de proteasa) Sulfametoxazol/Trimetoprima Daptomicina Antibióticos macrólidos Quinolonas Anfotericina B
Anestésicos	Propofol Succinilcolina
Antihistamínicos	Doxilamina Difenhidramina
Supresores del apetito	Fentermina Efedra
Otros	Narcóticos Vasopresina Amiodarona Ácido aminocaproico Colchicina Fenoverina
Drogas ilícitas	Cocaína Anfetamina/metanfetamias Alucinógenos Sales de baño Feniciclidina

de estatinas, el sistema de la citocromo P450 y enzimas implicadas en la síntesis de coenzima Q10 también se han relacionado con esta enfermedad.⁹ Entre los factores predisponentes de rabdomiólisis por estatinas se encuentran la enfermedad hepática y renal, el hipotiroidismo y la diabetes (Cuadro 2).¹⁰

Fisiopatología

Los mecanismos implicados en la patogenia de la rabdomiólisis incluyen: lesión sarcolémica directa, disminución del ATP y activación de proteasas y fosfolipasas, que resulta en destrucción miofibrilar, del citoesqueleto y proteínas de



Cuadro 2. Causas identificadas del origen de rbdomiólisis

Hipóxicas	Físicas	Químicas	Biológicas
Externas			
Exposición a CO	Lesión por aplastamiento	Alcohol	Miositis bacteriana, viral,
Exposición a cianuro	Traumatismos	Sobredosis de medicamentos	parasitaria
	Quemaduras	Drogas ilícitas	Mordeduras de serpientes
	Electrocución		Picaduras de insectos
	Hipotermia		
	Hipertermia		
Internas			
Síndrome compartimental	Esfuerzos prolongados o	Hipocaliemia	Dermatomiositis
Compresión vascular	extremos	Hipofosfatemia	Polimiositis
Inmovilización	Convulsiones	Hipocalcemia	Endocrinopatías
Cirugía bariátrica	Estado asmático	Hipo/ hipernatremia	Insuficiencia adrenal
Cirugía prolongada	Agitación severa		Hipotiroidismo
Vasculitis	Síndrome neuroléptico		Hiperaldosteronismo
Enfermedad de células	maligno		Cetoacidosis
falciformes	Hipertermia maligna		Estado hiperosmolar
Trombosis vascular			

membrana, seguidas de digestión lisosomal y del contenido fibrilar. La red miofibrilar se desintegra debido a la lisis del miocito dañado.⁴

La mioglobina es una proteína de 17.8 kDa, se filtra libremente en el glomérulo, entra en las célula epiteliales por endocitosis y ahí mismo se metaboliza; aparece en la orina sólo cuando supera entre 0.5 y 1.5 mg/dL, y es visible cuando se torna de color marrón. Todos los casos de rbdomiólisis se asocian con mioglobinuria. Aunque los mecanismos de alteración del filtrado glomerular no están claros, la evidencia experimental sugiere vasoconstricción intrarrenal directa, lesión tubular isquémica y obstrucción tubular. La mioglobina se concentra en los túbulos renales, un proceso estimulado por la disminución del volumen y la vasoconstricción renal cuando interactúa con la proteína de Tamm Horsfall, evento favorecido por el ácido úrico. La obstrucción ocurre, principalmente, en los túbulos distales y la citotoxicidad directa en los túbulos proximales. La mioglobina no parece tener efecto nefrotóxico en los túbulos, a no ser que la orina se encuentre ácida.

La vasoconstricción renal es una característica de rbdomiólisis inducida por lesión renal aguda, como resultado de mecanismos específicos como: disminución del volumen intravascular debido al secuestro de líquidos dentro del músculo dañado, activación del sistema renina-angiotensina-vasopresina y del sistema nervioso simpático, con mediadores adicionales que reducen el flujo sanguíneo renal (endotelina 1, tromboxano A2, factor de necrosis tumoral) y el óxido nítrico. Estos mediadores vasculares parecen estar estimulados localmente por lesión oxidativa e inflamación, debido a la disfunción endotelial.⁴

Cuadro clínico

Los pacientes manifiestan la triada clásica: mioglobinuria, dolor muscular y orina de color rojo-marrón. Entre los síntomas se encuentran: hipersensibilidad a la palpación de los músculos, en especial los hombros, muslos, pantorrillas y espalda baja. Puede acompañarse de rigidez muscular, calambres, edema, debilidad muscular, decoloración y flictenas por necrosis.¹¹

Hallazgos de laboratorio

El diagnóstico de laboratorio se realiza con la determinación sérica de creatinfosfocinasa, pues es más específica que otros marcadores que se encuentran elevados durante la enfermedad. Sus concentraciones séricas comienzan a elevarse entre 2 y 12 h después del daño, con un pico máximo entre 1 y 3 días, y posterior disminución entre 3 y 5 días.¹⁰ Su límite normal es <100 UI/L; sin embargo, aún es incierto el patrón de referencia para establecer el diagnóstico, pero se ha descrito un valor arbitrario entre 500 y 1,000 UI/L o 5 a 10 veces el valor superior normal para definir la rabdomiólisis. Se recomienda vigilancia estrecha de la función renal en pacientes con concentraciones mayores de 5,000 UI/L o 1.5 mg/dL de creatinfosfocinasa.⁹ La determinación sérica de mioglobina no es necesaria para el diagnóstico o tratamiento de la rabdomiólisis; esta proteína es depurada más rápido que la creatinfosfocinasa; por lo tanto, es menos sensible para la detección de la enfermedad, especialmente cuando su manifestación se retrasa. El hallazgo inicial es el resultado positivo, con una tira reactiva, de una muestra sanguínea sin eritrocitos. El sedimento urinario puede reportar cilindros pigmentados de coloración marrón y granulares, además de células epiteliales tubulares renales.^{9,10}

Tratamiento

La piedra angular del tratamiento es la expansión del volumen extracelular. La administración de soluciones diluye las nefrotoxinas y estimula el flujo vascular renal, que previene la acumulación de mioglobina y productos tóxicos en el parénquima renal. Existe controversia en cuanto al tipo y cantidad de soluciones que deben administrarse (se prefiere solución salina porque no contiene potasio). No se ha establecido con claridad el índice específico de infusión de líquidos o alguna meta de gasto urinario; una estrategia razonable es administrar de 6 a 12 L en 24 h, con

vigilancia estrecha de las complicaciones por sobrecarga del volumen. Suele recomendarse diuresis, de 200 a 300 mL/h.¹ La administración de líquidos intravenosos debe continuar hasta que la concentración de creatinfosfocinasa en plasma disminuya a 1,000 UI/L o menos.¹¹

Algunos autores recomiendan bicarbonato de sodio, sugieren que la mioglobina se precipita en un medio ácido, por lo que la alcalinización con pH mayor de 6.5 puede evitar este fenómeno;⁹ sin embargo, sus beneficios aún no se han demostrado. Cuando el flujo urinario es insuficiente, puede complementarse con manitol, pues funciona como vasodilatador y expansor del volumen intravascular, pero aún no se ha evaluado en estudios controlados; no debe administrarse en pacientes con anuria o hipovolemia. Los diuréticos de asa pueden prescribirse para optimizar los volúmenes urinarios, una vez que el volumen intravascular se ha repuesto; sin embargo, esta conducta no ha demostrado mayores beneficios.¹¹ Se ha descrito que el acetaminofén y la L-carnitina pueden disminuir la nefrotoxicidad por mioglobina, pero se requieren más estudios para demostrar su efectividad.⁹

El tratamiento inicial de reemplazo renal en pacientes con rabdomiólisis es similar al prescrito por otras causas de lesión renal aguda; debido a que la mioglobina es removida de manera efectiva por convección, se prefieren las terapias de reemplazo renal continuas (hemofiltración y hemodiafiltración), pues proporcionan mejor estabilidad hemodinámica comparada con la terapia intermitente.¹²

CASO CLINICO

Hombre de 59 años de edad, quien refirió un mes antes de ingresar al servicio médico: caída de 1.3 m de altura, de forma accidental, en aguas residuales, por ruptura de la estructura tubular en el área donde laboraba; no refirió lesiones traumáticas secundarias. Cinco días antes de su ingreso



inició con dolor abdominal tipo cólico asociado con estreñimiento, por lo que acudió al servicio médico particular, donde le prescribieron fenoverina (200 mg/12 h), con lo que disminuyeron sus síntomas. Un día después manifestó malestar general, dolor muscular en los miembros pélvicos, debilidad generalizada y artralgias hasta llegar a ser incapacitante, motivo por el que acudió al servicio de urgencias de este hospital. Al interrogatorio refirió disminución del flujo urinario y coloración rojiza del mismo. A la exploración física se encontró: TA de 130/80 mmHg, FC 88 latidos por minuto, FR 22 por minuto, temperatura de 36.7°C; paciente consciente, orientado, con dolor a la digitopresión en los muslos y las pantorrillas; movilidad, fuerza y sensibilidad conservadas en las extremidades, no se observó aumento de volumen en las articulaciones. Estudios de laboratorios: leucocitos 13.000/mm³, hemoglobina 18.10 g/dL, hematocrito 53%, plaquetas 225.000/mm³, glucosa 97 mg/dL, BUN 47.5 mg/dL, urea 102 mg/dL, creatinina sérica 5.23 mg/dL, Na 137 mEq/dL, K 4,5, mEq/dL, Cl 102 mEq/dL, CPK 122,988 mg/dL, mioglobina mayor de 4,060, CKMB mayor de 310, DHL de 3,469 (Cuadro 3). Se estableció el diagnóstico de rabdomiólisis y se indicaron soluciones con cristaloideas; sin embargo, padeció oliguria, equilibrio hídrico positivo y edema pulmonar agudo, que requirió intubación endotraqueal. Los estudios de laboratorio mostraron empeoramiento de la función renal: HCO₃ 13, BUN 92 mg/dL, CrS 9.2 mg/dL. Se inició terapia de reemplazo renal con

hemodiálisis (3 sesiones). Durante su estancia hospitalaria manifestó neumonía por *Klebsiella pneumoniae* relacionada con ventilación mecánica. Se prescribió meropenem por 7 días. Se extubó 18 días después, sin observar complicaciones. El paciente recuperó paulatinamente su función renal, con disminución de las concentraciones de enzimas musculares (Figura 1).

DISCUSIÓN

La rabdomiólisis es una enfermedad ocasionada por múltiples agentes. En el caso aquí presentado inducido por un fármaco (fenoverina). Se han reportado pocos casos de rabdomiólisis provocada por fenoverina en México.^{6-8,13}

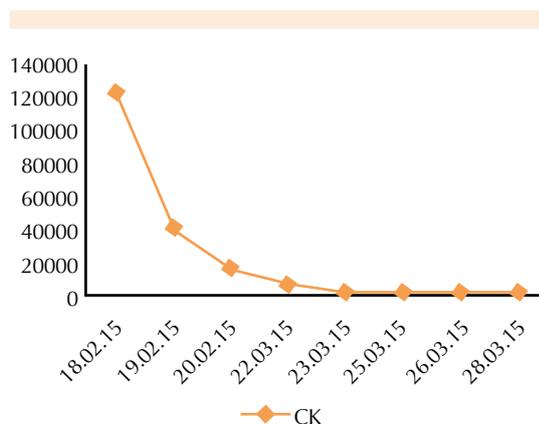


Figura 1. Evolución de enzimas musculares.

Cuadro 3. Evolución intrahospitalaria

Día	BUN (mg/dL)	CrS (mg/dL)	Mioglobina (mg/dL)	CPK (mg/dL)	Diuresis (mL/kg/h)
1	47.5	8.5	> 4,060	122,988	0.29
2	78	7.83	21,264	57,110	0.21
3	92.2	9.33	> 3,923	17,160	0.48
4	91.1	9.74	3,322	12,310	0.14
5*	64.2	8.09	2,604	7,115	0.28
6	82	10.10	2,250	992	0.21
7	50.9	8	941	679	0.38

*Primera sesión de hemodiálisis.

En el paciente de este estudio, el cuadro de rabdomiólisis fue desencadenado por el consumo Spasmopriv® (fenoverina), con lo que manifestó lesión renal aguda como complicación agregada. El tratamiento inicial incluyó solución salina al 0.9% para mantener la diuresis kg/h dentro de los parámetros establecidos; sin embargo, persistió con volúmenes urinarios bajos, por lo que requirió hemodiálisis en tres ocasiones. Durante su evolución las concentraciones de enzimas musculares disminuyeron paulatinamente hasta normalizarse; lo mismo ocurrió con la función renal, con tendencia a la mejoría.

La relevancia de esta enfermedad radica en los pocos registros que existen en México acerca de la verdadera prevalencia e incidencia de la rabdomiólisis, más aún de la relación entre el consumo de fenoverina y sus efectos adversos. Los mecanismos fisiopatológicos específicos del fármaco para provocar rabdomiólisis requieren mayor investigación y estudios clínicos, con la finalidad de establecer las posibles estrategias de tratamiento.

REFERENCIAS

1. Sauret JM, Marinides G, Wang GK. Rhabdomyolysis. *Am Fam Physician* 2002;65(5):907-12.
2. Bagley W, Yang H, Shah K H. Rhabdomyolysis. *Intern Emerg Med* 2007;(2):210-218.
3. Zutt R, van der Kooij AJ, Linthorst GE, Wanders RJ, De Visser M. Rhabdomyolysis: review of the literature. *Neuromuscul Disord* 2014;24(8):652-659.
4. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2009;361:62-72.
5. Huerta-Alardin AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis an overview for clinicians. *Crit Care* 2005;9:158-169.
6. Chariot P, Ratiney R, Le Maguet F, Fourestié V, Astier A, Gherardi R. Fenoverine induced rhabdomyolysis. *Hum Exp Toxicol* 1995;14(8):654-6.
7. Gutiérrez P, Elizondo E, Gutiérrez P. Rabdomiólisis: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 2005;19(1):31-36.
8. Herrera JC, Herrera JP, Nava E, López E, Zavala C. Rabdomiólisis por antiespasmódico (fenoverino), reporte de un caso y revisión de la literatura. *Medica Sur* 2006;13(4):174-76.
9. Zimmerman J, Shen M. Rhabdomyolysis. *Chest* 2013;(144):1058-65.
10. Chatzizisis Y, Misirli G, Hatzitolios A, Giannoglou G. The syndrome of rhabdomyolysis: Complications and treatment. *Eur J Int Med* 2008;(19):568-574.
11. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Misirli G. The syndrome of rhabdomyolysis: Pathophysiology and diagnosis. *Eur J Int Med* 2007;18(2):90-100.
12. Zeng X, Zhang L, Wu T, Fu P. Continuous renal replacement therapy (CRRT) for rhabdomyolysis. *Cochrane Database System Rev* 2014;15;6.
13. Chen CW, Chang MH. Rhabdomyolysis induced by fenoverine: a case report and literatura review. *Acta Neurol Taiwan* 2005;14(3)143-6.



Sepsis grave secundaria a bacteriemia por *Chryseobacterium indologenes*. Primer caso reportado en México

RESUMEN

Reportamos el primer caso de infección por *Chryseobacterium indologenes* en México, un microorganismo oportunista en pacientes inmunodeprimidos.

Caso clínico: hombre de 59 años de edad con diagnóstico de linfoma no Hodking, postrasplantado de médula ósea, hospitalizado durante 21 días, quien manifestó respuesta inflamatoria sistémica. El hemocultivo reportó *C. indologenes*, con adecuada respuesta clínica al tratamiento con levofloxacina.

Conclusiones: *C. indologenes* es un microorganismo emergente en las áreas hospitalarias, que afecta predominantemente a pacientes inmunodeprimidos, con estancia prolongada y tratamiento con antibióticos a largo plazo.

Palabras clave: *Chryseobacterium indologenes*, sepsis grave, bacteriemia.

Severe sepsis secondary to *Chryseobacterium indologenes* bacteremia: the first case reported in Mexico

ABSTRACT

Introduction: We report the first isolated case in Mexico of infection by *Chryseobacterium indologenes*, an emerging pathogen in immunocompromised patients.

Case presentation: The examined case was a 59-year-old male who had been diagnosed with non-Hodgkin lymphoma, had received a bone marrow transplant, and had been hospitalized for 21 days. This patient presented with evidence of a systemic inflammatory response, and *C. indologenes* was identified in his blood culture. He exhibited an adequate clinical response to treatment with levofloxacin.

Conclusions: *C. indologenes* is an emerging pathogen in hospital contexts; this pathogen predominantly affects immunocompromised patients who experience prolonged hospital stays and receive extended antibiotic therapy.

Key words: *Chryseobacterium indologenes*, severe sepsis, bacteremia.

Raúl Carrillo-Esper¹
Carlos Alberto Peña-Pérez²
Rosalinda Neri-Maldonado³
Oscar Iván Flores-Rivera³
Teresa de la Torre-León³
Augusto Pérez-Calatayud³
José Martín Meza-Márquez³
Daniel Alonso-Martínez⁴

¹ Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva, Clínica Médica Sur.

² Adscrito a la Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur. Hospital General Naval de Alta Especialidad

³ Residente de Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Fundación Clínica Médica Sur.

⁴ Residente de Medicina Interna, Hospital General Naval de Alta Especialidad, México DF.

Recibido: 13 de mayo 2015

Aceptado: 2 de julio 2015

Correspondencia

Dr. Raúl Carrillo Esper
Puente de Piedra 15
14050, México, DF
firox83@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Carrillo-Esper R, Peña-Pérez CA, Neri-Maldonado R, Flores-Rivera OI, de la Torre-León T, Pérez Calatayud A, Meza-Márquez JM, Alonso-Martínez D. Sepsis grave secundaria a bacteriemia por *Chryseobacterium indologenes*. Primer caso reportado en México. Med Int Méx 2015;31:633-636.

ANTECEDENTES

Chryseobacterium indologenes es un bacilo gramnegativo, no móvil, positivo a oxidasa, que se encuentra en el medio ambiente, la tierra y el agua. Es uno de los agentes patógenos oportunistas más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos.¹ Por su resistencia a la cloración puede desarrollarse en agua purificada, en las superficies dentro de los hospitales y en los dispositivos de apoyo de oxigenación y ventilación mecánica.² Es poco habitual encontrarlo en la microflora de los seres humanos; se encuentra comprendido dentro del grupo IIb del *Centers for Disease Control and Prevention*. El género *Chryseobacterium* incluye seis especies que fueron previamente designadas como miembros de la familia *Flavobacterium*.³ En este grupo *C indologenes* y *C meningosepticum* son las especies con mayor repercusión clínica; sin embargo, diversos reportes demuestran que *C meningosepticum* es la más virulenta y afecta gravemente a niños y neonatos.⁴⁻⁶ El primer caso de bacteriemia en seres humanos por *C indologenes* fue en 1996, un análisis de 13 casos identificados en 3 años.⁷ Después de éste se han reportado pocos casos alrededor del mundo. Hasta el momento Taiwán es el área geográfica más afectada. En contraparte, en Estados Unidos, hasta el año 2013 sólo se habían reportado 7 casos,⁸ incluido uno de infección oftálmica multirresistente al tratamiento.⁹ *C indologenes* se caracteriza por formar colonias amarillas, circulares, viscosas, de 1 a 2 mm de diámetro y, debido a que secreta una sustancia llamada flexirrubina, cambia de color naranja-rojo al aplicar KOH al 10%. Tiene buen crecimiento en Agar sangre o Agar nutritivos, y limitado desarrollo en medio MacConkey (cultivo de elección para bacterias gramnegativas).² Su mecanismo de daño y virulencia se asocia con la producción de una proteasa encargada de lisar proteínas celulares.¹⁰

Entre las manifestaciones clínicas incluye: neumonía nosocomial, infección del conducto biliar,

peritonitis, infección de herida quirúrgica¹¹ y, frecuentemente, bacteriemia relacionada con catéter intravascular, infección de vías urinarias y bacteremia primaria.¹²⁻¹⁴

Presentamos un caso excepcional de bacteriemia por *C Indologenes* en un paciente postrasplantado de médula ósea con adecuada respuesta al tratamiento.

CASO CLÍNICO

Hombre de 59 años de edad con diagnóstico de linfoma no Hodgking, celularidad mixta, quien recibió quimioterapia y, posteriormente, trasplante de médula ósea. Ingresó a la Unidad de Terapia Intensiva por neumonía adquirida en la comunidad, donde se prescribió antibioticoterapia. A pesar del tratamiento inicial, no tuvo evolución satisfactoria; manifestó fiebre, leucocitosis persistente, hipotensión y estado de choque. En estudios de hemocultivo se aisló *Chryseobacterium indologenes* (Figura 1), sensible a quinolonas y trimetropima-sulfametoxazol. Se implementó tratamiento a base de ventilación mecánica, soluciones parenterales vasopresoras y levofloxacino, con lo que obtuvo disminución significativa de los síntomas. Se retiró la

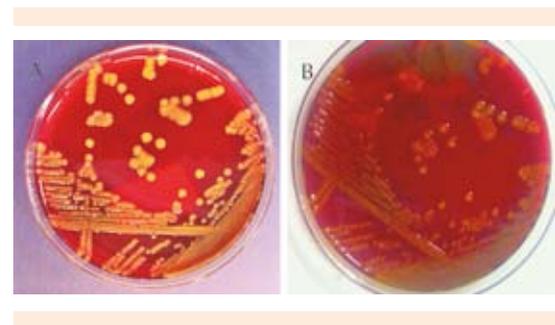


Figura 1. Hemocultivos. a) cultivo en Agar sangre: desarrollo de *Chryseobacterium indologenes* (colonias mucoides y ovaladas). b) cambio de la coloración (amarillo a naranja) de las colonias, debido a la aplicación de KOH al 10%; característica importante en *Chryseobacterium indologenes*.



ventilación mecánica y se suspendieron los vasopresores después de 5 días de iniciar el tratamiento.

DISCUSIÓN

Chryseobacterium indologenes se encuentra de manera natural en el medio ambiente; es un patógeno poco frecuente en los humanos, pero en la mayoría de los casos reportados se adquiere en el ámbito hospitalario y suele afectar a pacientes inmunodeprimidos.⁸ La serie más extensa reportada fue en Taiwan,¹⁵ con 215 casos en un periodo de 7 años; en ese estudio se registró un incremento exponencial de infecciones después de prescribir colistina y tigeciclina. También se encontró elevada mortalidad en pacientes con bacteriemias en comparación con quienes sólo padecían neumonía. Ese estudio recalca la resistencia a piperacilina-tazobactam y quinolonas, y susceptibilidad a trimetropima- sulfametoxazol. Los casos más recientes se reportaron en España, en 9 pacientes con fibrosis quística, donde se identificó infección crónica por *Chryseobacterium indologenes* en 3 pacientes.¹⁶

En la población pediátrica existen 7 casos de infección por *Chryseobacterium indologenes*. Entre los más destacados se encuentra el de un neonato prematuro con neumonía relacionada con ventilación mecánica, quien fue tratado de manera satisfactoria con piperacilina-tazobactam.¹⁷

Aún existe controversia del tratamiento ideal para la infección por *Chryseobacterium indologenes*. Algunos estudios señalan su capacidad para producir una metalo-lactamasa que produce resistencia para los carbapenémicos. El estudio SENTRY (*Antimicrobial Surveillance Program*)¹⁸ demostró que las quinolonas de segunda generación, incluidas levofloxacina (100% susceptible) y ciprofloxacina (85% susceptibilidad), son los antibióticos con mayor potencia para eliminar esta bacteria. La piperacilina-tazobactam, cefta-

zidima y cefepima reportan una susceptibilidad de 85%.

CONCLUSIONES

Chryseobacterium indologenes es un microorganismo nosocomial emergente en los pacientes inmunodeprimidos, quienes requieren tratamiento invasivo de la vía aérea y antimicrobianos a largo plazo. Existen pocos casos reportados en la bibliografía en escenarios clínicos similares, por lo que debe sospecharse en pacientes con factores de riesgo.

REFERENCIAS

1. Chou DW, Wu SL, Lee CT, Tai FT, Yu WL. Clinical characteristics, antimicrobial susceptibilities, and outcomes of patients with *Chryseobacterium indologenes* bacteremia in an intensive care unit. *Jpn J Infect Dis* 2011;64:520-524.
2. Lin YT, Jeng YY, Lin ML, Yu KW, Wang FD, Liu CY. Clinical and microbiological characteristics of *Chryseobacterium indologenes* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect* 2010;43:498-505.
3. Vandamme P, Bernardet JF, Segers P, Kersters K, Holmes B. New perspectives in the classification of the flavobacteria: description of *Chryseobacterium* gen. nov., *Bergeyella* gen. nov., and *Empedobacter* nom. rev. *Int J Syst Bacteriol* 1994;44:827-31.
4. Thong ML, Puthuchearry SD, Lee EL. *Flavobacterium meningosepticum* infection: an epidemiologic study in a newborn nursery. *J Clin Pathol* 1981;34(4):429-33.
5. Ceyhan M, Yildirim I, Tekeli A, Yurdakok M, Us E, Altun B, et al. A *Chryseobacterium meningosepticum* outbreak observed in 3 clusters involving both neonatal and non-neonatal pediatric patients. *Am J Infect Control* 2008;36(6):453-57.
6. Hung PP, Lin YH, Lin CF, Liu MF, Shi ZY. *Chryseobacterium meningosepticum* infection: antibiotic susceptibility and risk factors for mortality. *J Microbiol Immunol Infect* 2008;41(2):137-44.
7. Nulens E, Bussels B, Bols A, Gordts B, Van Landuyt HW. Recurrent bacteremia by *Chryseobacterium indologenes* in an oncology patient with a totally implanted intravascular device. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:391-393.
8. Yasmin S, García G, Sylvester T, Sunenshine R. *Chryseobacterium indologenes* in a woman with metastatic breast cancer in the United States of America: a case report. *J Med Case Rep* 2013;7(1):190.
9. Ramos-Esteban JC, Bamba S, Jeng BH. Treatment of multi-drug-resistant *Flavobacterium indologenes* keratitis with

- trimethoprim-sulfamethoxazole. *Cornea* 2008;27(9):1074-1076.
10. Sakurada ZA. *Chryseobacterium indologenes*. *Rev Chilena Infectol* 2008;25(6):446.
 11. Hsueh PR, Hsiue TR, Wu JJ, Teng LJ, Ho SW, Hsieh WC, Luh KT. *Flavobacterium indologenes* bacteremia: clinical and microbiological characteristics. *Clin Infect Dis* 1996;23(3):550-5.
 12. Nulen E, Bussels B, Bols A, Gordts B, Van Landuyt HW. Recurrent bacteremia by *Chryseobacterium indologenes* in an oncology patient with a totally implanted intravascular device. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:391-393.
 13. Green BT, Nolan PE. Cellulitis and bacteraemia due to *Chryseobacterium indologenes*. *J Infect* 2001;42: 219-220.
 14. Akay M, Gunduz E, Gulbas Z. Catheter-related bacteremia due to *Chryseobacterium indologenes* in a bone marrow transplant recipient. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:435-436.
 15. Chen FL, Wang GC, Teng SO, Ou TY, Yu FL, Lee WS. Clinical and epidemiological features of *Chryseobacterium indologenes* infections: analysis of 215 cases. *J Microbiol Immunol Infect* 2013;46(6):425-32.
 16. Guiu A, Buendía B, Llorca L, Gómez R, Girón R. *Chryseobacterium spp.* ¿Nuevo patógeno oportunista asociado a fibrosis quística? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32(8):497-501.
 17. Calderón G, García E, Rojas P, García E, Rosso M, Losada A. *Chryseobacterium indologenes* infection in a newborn: a case report. *J Med Case Rep* 2011;5:10.
 18. Kirby JT, Sader HS, Walsh TR, Jones RN. Antimicrobial susceptibility and epidemiology of a worldwide collection of *Chryseobacterium spp.*: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2001). *J Clin Microbiol* 2004;42:445-448.

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.

Everest[®]

Montelukast

En Asma y Rinitis Alérgica ^{1,2}



- **Controla por más tiempo la inflamación de vías respiratorias** ¹
- **Disminuye la frecuencia de corticosteroides inhalados** ^{1,2}
- **Disminuye la frecuencia de eventos agudos** ^{2,3}
- **Mejora la calidad de vida del paciente** ³



**DE 6 MESES
A 2 AÑOS**

Sobres con granulado
de 4 mg

**DE 2
A 5 AÑOS**

Tabletas masticables
de 4 mg

**DE 6
A 14 AÑOS**

Tabletas masticables
de 5 mg

**DE 15
AÑOS
EN ADELANTE**

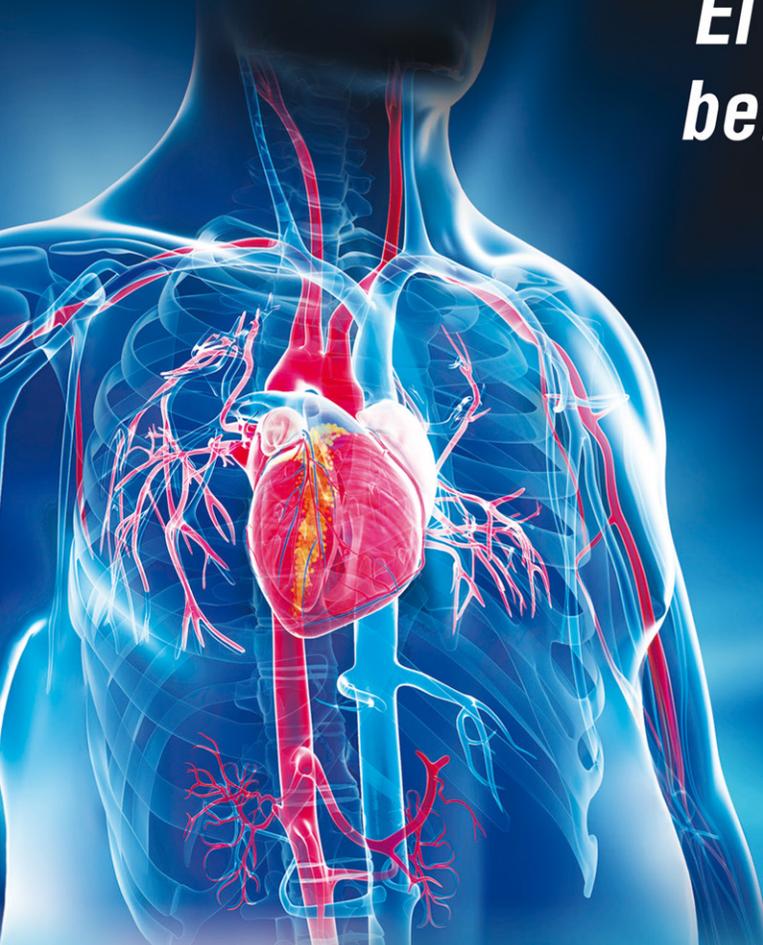
Tabletas
de 10 mg

nuevo

RaaS®

Telmisartán

El antihipertensivo con beneficios metabólicos



1 toma al día

Línea *cardiometabólica*



RAAS® (Telmisartán) Tabletas. **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Cada TABLETA contiene: Telmisartán 40 y 80 mg. Excipiente, c.b.p. 1 tableta. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Tratamiento de la hipertensión arterial esencial. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del medicamento. Durante el embarazo y la lactancia. En sujetos con patología obstructiva de las vías biliares y en casos de insuficiencia hepática severa. **PRECAUCIONES GENERALES:** En los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o con estenosis de la arteria de un riñón funcional que son tratados con medicamentos que afectan al sistema de la renina-angiotensina-aldosterona existe el riesgo de hipotensión arterial severa e insuficiencia renal. Se recomienda monitoreo continuo de las concentraciones plasmáticas del potasio y de la creatinina cuando se administre Telmisartán a pacientes con insuficiencia renal. No existe experiencia con el uso del medicamento en pacientes con trasplante renal reciente. Telmisartán debe ser usado con extremo cuidado en pacientes quienes exhiben signos de hipotensión. Hay un incremento en el riesgo de hipotensión sintomática en la depleción de sales como sodio o volumen intravascular, especialmente después de la primera dosis. Debe ser corregida la depleción de volumen previo a la administración de Telmisartán; Telmisartán debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal que es estrictamente dependiente del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA) (Ejem. pacientes con falla cardíaca congestiva severa o con una enfermedad renal subyacente, inclusive estenosis de la arteria renal). el tratamiento con medicamentos que afectan este sistema, se ha asociado con hipotensión aguda, hiperozemia, oliguria y en raras ocasiones con insuficiencia renal aguda; Deberá tenerse precaución cuando se administren concomitantemente Telmisartán con diuréticos ahorradores de potasio, de complementos con potasio, con sustitutos de la sal que contienen potasio o de otros medicamentos que aumenten las concentraciones de potasio (heparina, etcétera) porque pueden dar lugar a un aumento en las concentraciones del potasio sérico; Telmisartán deberá ser utilizado con precaución en los pacientes con patología obstructiva de las vías biliares o con insuficiencia hepática, ya que Telmisartán es eliminado principalmente con la bile y, por lo tanto, se espera que tengan disminución en su eliminación, incrementado significativamente las concentraciones plasmáticas de Telmisartán comparados con los pacientes con función hepática normal. Así es que, en pacientes con insuficiencia hepática la terapia se iniciará con dosis reducidas, luego entonces se ajustará la dosis hasta alcanzar las metas clínicas; Los pacientes con aldosteronismo primario generalmente no responden a tratamientos antihipertensivos que actúan mediante inhibición del sistema renina-angiotensina, por lo que este medicamento no es recomendable en estos casos; Se recomendarán precauciones especiales en pacientes con estenosis aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrofica obstructiva, como ocurre con otros vasodilatadores, con estos patologías; Puede ocurrir hipocalcemia durante tratamientos con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, especialmente en casos de insuficiencia renal y/o cardíaca. Es recomendable el monitoreo de las concentraciones séricas de potasio en los pacientes en riesgo; Como ocurre con otros tratamientos antihipertensivos, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica puede resultar en un infarto del miocardio o en enfermedad cerebral vascular (ECV); A pesar de que Telmisartán es eficaz en la reducción de la presión arterial en pacientes de raza negra (una población de renina baja), generalmente hay una menor respuesta antihipertensiva en comparación con otros grupos étnicos. Una mayor proporción de pacientes de raza negra alcanzarán las metas de presión arterial cuando se combinan antagonistas de la angiotensina II con un diurético; No se han realizado estudios acerca de la habilidad para el manejo de vehículos o maquinaria; sin embargo, se debe tener en cuenta que puede suceder mareo o somnolencia como resultado de una terapia antihipertensiva. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Telmisartán no deberá ser administrado durante el embarazo y la lactancia. Se deberá cambiar a una terapia alternativa adecuada si se planea un embarazo. Durante el embarazo, las sustancias que actúan directamente sobre el sistema de la renina-angiotensina pueden causar daño e incluso la muerte al producto en desarrollo, por lo tanto, el Telmisartán está contraindicado durante el embarazo. Si se determina embarazo durante la medicación con Telmisartán, este último debe ser discontinuado inmediatamente. **EFECTOS SECUNDARIOS Y ADVERSOS:** Las reacciones secundarias del medicamento listados abajo se han acumulado de los estudios clínicos en pacientes tratados para hipertensión y de estudios posteriores a la comercialización (fase IV). El listado también toma en cuenta eventos adversos serios y eventos adversos que llevan a suspender el tratamiento que se reportaron en tres estudios clínicos de largo plazo que incluyeron 21,642 pacientes tratados con telmisartán para prevención de movilidad y mortalidad cardiovascular, por más de seis años; Infecciones: 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 éstos. Se han reportado elevaciones sucesorias como hallazgos de laboratorio, con una frecuencia semejante o menor a la del placebo. También, han sido reportados, incrementos de creatinina fosfoquinasa en sangre (CPK) de los pacientes tratados con Telmisartán desde su introducción en el mercado. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS O DE OTRO GÉNERO:** Telmisartán puede potenciar los efectos hipotensores de otros medicamentos antihipertensivos. No se han identificado otras interacciones que sean de frecuencia clínica. Se ha observado con la digoxina un aumento de la digoxina en los receptores de los pacientes tratados con Telmisartán desde su introducción en el mercado. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS O DE OTRO GÉNERO:** Telmisartán puede potenciar los efectos hipotensores de otros medicamentos antihipertensivos. No se han identificado otras interacciones que sean de frecuencia clínica. Se ha observado con la digoxina un aumento de la digoxina en los receptores de los pacientes tratados con Telmisartán desde su introducción en el mercado. **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 hidrocortizolida diariamente, mismos que han sido efectivos y bien tolerados. Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis, incluyendo hemodiálisis. El medicamento no es retirado de la circulación mediante hemofiltración. Pacientes con insuficiencia hepática: de leve a moderado: dosis diaria máxima recomendable: 40mg. No es necesario efectuar ajustes de la dosificación en sujetos de la tercera edad. Niños y adolescentes: No existe información sobre la seguridad y la eficacia del Telmisartán en esta población. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** No se dispone de información concretamente a sobredosificación en humanos. En caso de hipotensión sintomática, deberán instituirse medidas generales de sostén y lavado gástrico. Telmisartán no es hemodializable. **PRESENTACIONES:** Caja con envase con 30 tabletas con 40 mg. Caja con envase con 30 tabletas con 80 mg. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. No se use en el embarazo, la lactancia, ni en menores de 12 años. Reporte los sospechas 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

Juan Francisco Javier Rivera Ramos

Hospital Español de México, profesor de Gastroenterología

El médico y las artes, en especial el arte de la literatura

Es cierto es que al médico o algunos médicos les atraen las artes en sus diversos conceptos para ser destacados y notables ejerciéndolas o como deleite personal, pero ahora me referiré, en especial, al médico que escribe... al médico literato.

La literatura universal muestra notables médicos que fueron también excelentes escritores. Citaré como primer ejemplo a mi favorito: el autor de aquella famosa frase "No importa cuanto adelante la ciencia médica en relación con la capacidad diagnóstica y armamento terapéutico, indudablemente la mejor arma con la que el médico siempre podrá contar es y será la silla en la que se sienta a escuchar a sus pacientes", destacado en su época como gran médico y maestro, hombre culto de mente renacentista, y que se ha destacado como escritor de primerísima categoría, es el caso del sabio español Dr. Gregorio Marañón Posadillo.

El doctor Marañón, posiblemente padre de la endocrinología española, es autor de obras monumentales: *El conde-duque de Olivares*, *Amiel*,

las biografías de Antonio Pérez (el polémico y peligroso secretario de Felipe II), *Tiberio*, *Don Juan*, etcétera. De la mismísima Madre Patria nos llegan las Memorias del también eminente y sabio Dr. Santiago Ramón y Cajal, que a los propios médicos entusiasman sus libros de medicina y las visualizaciones que tuvo como genio a los 80 años de edad. Un clásico de la literatura inglesa, *El Filo de la Navaja*, surgió de la pluma de William Somerset Maugham, por demás dramaturgo de altos vuelos. No olvidemos al médico y escritor A. J. Cronin, quien produjo para la profundidad narrativa un libro inevitable en su lectura: *La Ciudadilla*.

No es necesario aclarar que hay un médico y escritor fuera del concurso para fines de comparaciones: Sigmund Freud, que además de médico y padre del psicoanálisis escribió libros extraordinarios: *los ensayos sobre Dostoievski*, *Edipo*, *Le Bon*, *Miguel Ángel y su Moisés*, *Leonardo*, etcétera.

La mayoría tiene a An-tón Chejov como el mejor cuentista de todos los tiempos, así como un notable dramaturgo. Pero no saben

que ese genio de la literatura también era médico. Sir Arthur Conan Doyle es el creador del más famoso detective de la historia de la literatura

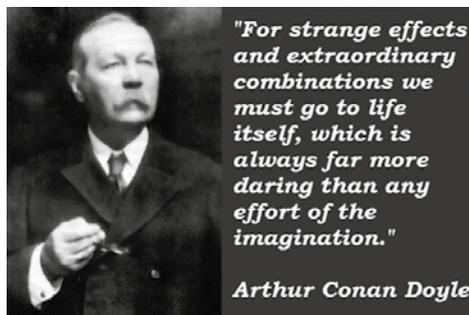


Figura 1. Sir Arthur Conan Doyle.

universal: *Sherlock Holmes*. Conan Doyle era médico, como el doctor Watson, el gran amigo y colaborador de Holmes que ya hemos discutido en clase, probablemente era el alter ego del propio Conan Doyle. Antonio Vallejo Nájera, padre e hijo, que escribieron *“Locos Egregios”* (cada uno con sus locos), tenemos notables vivencias personales plasmadas en obras literarias como *“Mishima o el Arte del Suicidio”*, basado en el harakiri que se hizo después el propio autor, el notable escritor japonés Yukio Mishima (Kimitake Hirakoa). Muchos médicos han sido y son literatos, y con gran éxito solo citaré algunos nombres: el dominicano Antonio Zaglul (basta citar *Mis 500 Locos y la biografía de Evangelina Rodríguez*, la

primera médico dominicana). Bueno, el caso es que a la lista de médicos notables que escriben obras vitales para el conocimiento y disfrute humano se encuentra la novela histórica *“La Tumba Vacía”*, del padre de la oftalmología dominicana: Dr. Arnaldo Espaillat Cabral. Sólo escribo este ensayo o semblanza a manera de recordatorio de lo aprendido en las hermosas clases que con el Dr. Don Manuel Ramiro hemos vivido. Gracias. Atte. Dr. Juan Francisco J Rivera Ramos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miranda CM. Los médicos y el arte: una dualidad de beneficiosa reciprocidad. *Rev Med Chile* 2012;140(3).



Selección de pacientes para la prueba de ventilación espontánea

Selection of patients for spontaneous breathing test

Thierry Hernández-Gilsoul¹
Luis Fernando Campos-Calderón²

¹ Departamento de Terapia Intensiva, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

² Departamento de Terapia Intensiva Respiratoria, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Ismael Cosío Villegas.

Con respecto al artículo de Montaña-Alonso y colaboradores, la estratificación mencionada en la publicación sobre el retiro rápido y la discontinuación progresiva del soporte ventilatorio (extubación) –*sic*– es ambigua ya que la extubación no es privativa de ninguno de los dos escenarios posibles.¹

En cuanto a la metodología llaman la atención varios puntos, el primero de ellos es una PaO_2/FiO_2 mayor a 200 mmHg como criterio de inclusión, cuando la recomendación de las guías McMaster² considera un rango de 150 a 200 mmHg, incluso se ha documentado someter a una prueba de ventilación espontánea (PVE) a pacientes con una relación de 110 a 120 mmHg,³ por lo tanto, un corte de 200 mmHg como el que se utilizó por los autores, genera un sesgo de selección a favor de pacientes con índice de oxigenación alto, por la conjugación entre el criterio de inclusión y el límite de tolerancia utilizado.

El segundo, los niveles de presión soporte (PS) ≤ 8 cmH₂O y PEEP ≤ 5 cmH₂O como criterios de inclusión, constituyen nuevamente un sesgo de selección, ya que estos límites de presión conforman como tal los parámetros de una PVE⁴ y, por lo tanto, nos hace pensar que implicó un retraso al retiro de la ventilación mecánica, más aún cuando la recomendación para realizar una PVE es una PEEP ≤ 8 cmH₂O sin tomar en cuenta el nivel de PS,² aunado a la contradicción que muestra el Cuadro 1, donde el rango de la PS de los pacientes incluidos fue de 7 a 12 cmH₂O.

Tercero, el rango de hemoglobina actualmente considerado como contraindicación para realizar una PVE es menor a 7 g/dL, ya que de acuerdo al subanálisis del estudio TRICC,⁵ el porcentaje de extubación exitosa en ambos grupos (restrictivo, 7 a 10 g/dL y liberal 10 a 12 g/dL) fue el mismo 82 vs 78% ($p=0.19$), e

Correspondencia

Dr. Thierry Hernández Gilsoul
Av. Vasco de Quiroga 15
14080 México, DF
thierry.hernandezg@incmnsz.mx

incluso la política liberal de transfusiones dirigida a mantener ese nivel de hemoglobina pudiese asociarse a la disminución de días libres de ventilación mecánica, 16.1 ± 11.4 días vs 17.5 ± 10.9 días (índice de confianza 95% sobre la diferencia, - 3.07 a 0.21; $p=0.09$), aunque la mayoría de las publicaciones se apega a 8 g/dL como recomendación arbitraria,⁶ lo que hace pensar que se transfundieron paquetes globulares para mantener una meta liberal injustificada.

Cuarto, no existe en la actualidad una prueba descrita, estandarizada y validada que haga referencia a la valoración de la deglución en la PVE para pacientes no considerados dentro de la categoría de ventilación mecánica prolongada.

Quinto, utilizar como criterio de no inclusión la asistencia mecánica mayor de 10 días no tiene un sustento en el presente estudio, puesto que el retiro difícil de la ventilación así como la ventilación mecánica prolongada no se definen en función solamente del tiempo (que se ha establecido arbitrariamente en 21 días), sino en el número de intentos para el retiro.⁷

Por último, la inestabilidad hemodinámica al presentarse durante el transcurso de la PVE se considera un criterio de falla a la prueba, por lo que no debería ser un criterio de exclusión del estudio y contribuir al cálculo de la razón de verosimilitud no exitosa.²

En conciso la metodología debería diferenciar qué pacientes fueron candidatos y el tipo de PVE que se utilizó; debido a que en este estudio los criterios para realizar una PVE y los parámetros de la misma de acuerdo a los puntos previamente señalados, se suman a favor de las variables que constituyen la fórmula del índice de CROP, lo que pudiera explicar los resultados del estudio, y potencialmente a un retiro tardío de la ventilación mecánica.

La razón de verosimilitud de 3.6 es similar a la mostrada en otras series,⁸ cuyo valor se interpreta como una probabilidad baja, de ahí que las recomendaciones insisten en que la razón de verosimilitud de los predictores actuales, aunque estadísticamente sea significativa, no son adecuadas como criterio único para la toma de decisiones.⁶

Adicionalmente y de mayor relevancia, no se acotan las referencias en el artículo, y existen algunas incorrectamente citadas.

REFERENCIAS

1. Montañón-Alonso EA, Jiménez-Saab NG, Vargas-Ayala G, García-Sánchez JL, Rubio-Sánchez ME, Reyna-Ramírez MJ, Ledesma-Velázquez A. Utilidad del índice CroP como marcador pronóstico de extubación exitosa. *Med Int Méx* 2015;31:164-173.
2. MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW, Epstein SK, Fink JB, Heffner JE, Hess D, Hubmayer RD, Scheinhorn DJ. Evidence-Based Guidelines for Weaning and Discontinuing Ventilatory Support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians, the American Association for Respiratory Care, and the American College of Critical Care Medicine. *Chest* 2001;120:375S-395S.
3. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, Taichman DB, Dunn JG, Pohlman AS, Kinniry PA, Jackson JC, Canonico AE, Light RW, Shintani AK, Thompson JL, Gordon SM, Hall JB, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:126.
4. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;332:345.
5. Hébert PC, Blajchman MA, Cook DJ, Yetisir E, Wells G, Marshall J, Schweitzer I, Transfusion Requirements in Critical Care Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group. Do blood transfusions improve outcomes related to mechanical ventilation? *Chest*. 2001;119(6):1850.
6. MacIntyre NR. Evidence-Based Assessments in the Ventilator Discontinuation Process. *Respir Care* 2012;57:1611-1618.
7. Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, Pearl R, Silverman H, Stanchina M, Vieillard-Baron A, Welte T. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 2007 May;29:1033-56.
8. Meade M, Guyatt G, Cook D, Griffith L, Sinuff T, Kergl C, Mancebo J, Esteban A, Epstein S. Predicting success in weaning from mechanical ventilation. *Chest* 2001;120:400S-24S.



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



XI CONGRESO BIENAL DE DERMATOLOGÍA

ACADEMIA MEXICANA DE DERMATOLOGÍA



Del 25 al 28 de Noviembre, 2015



Informes e inscripciones:
Tels: (55) 5682 2545, 5682 8963, 5543 5354
inscripciones@amd.org.mx www.amd.org.mx



QUERÉTARO CENTRO DE CONGRESOS
Paseo de las Artes #1531-B,
Centro Sur, Querétaro, Qro.



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!



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

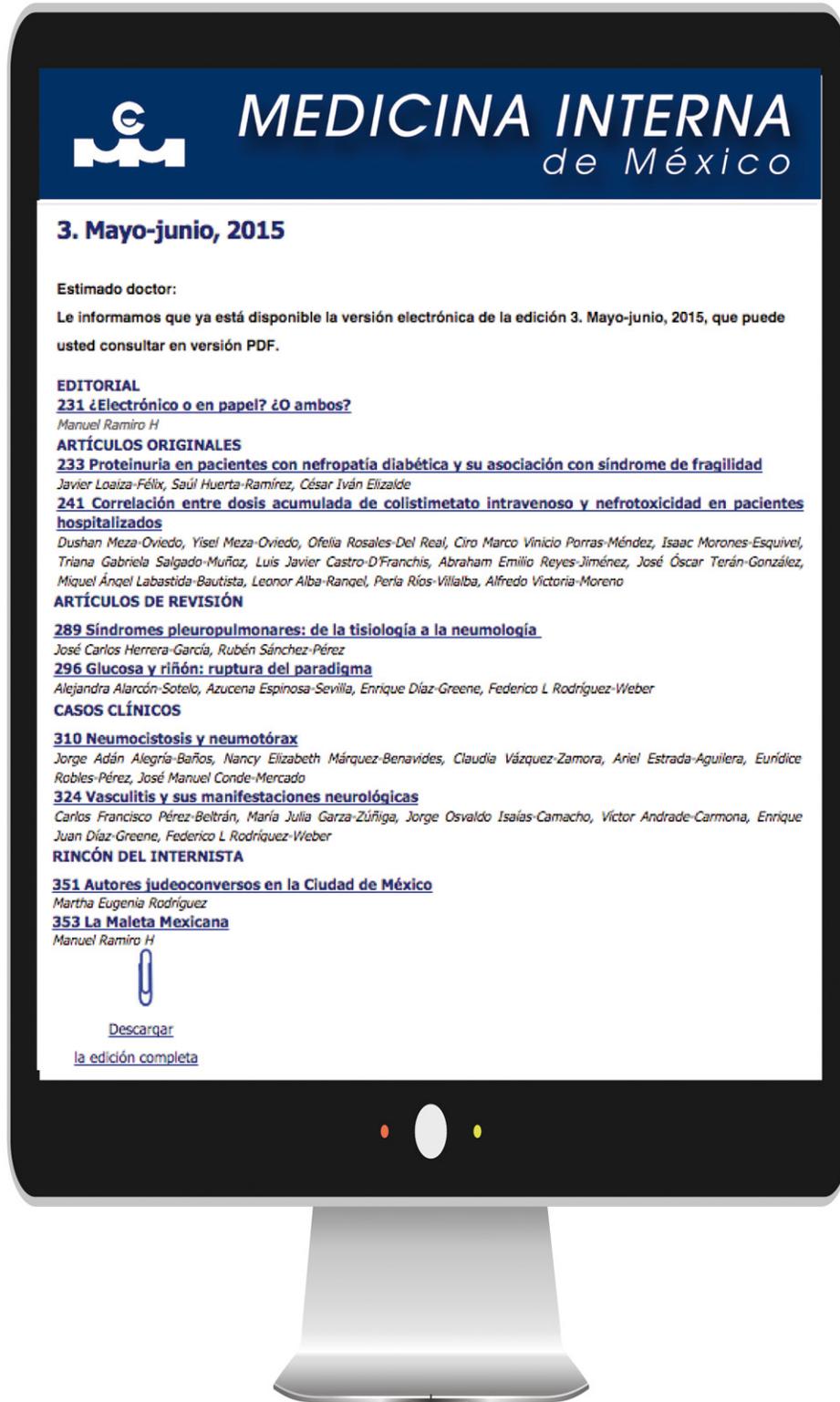
www.youtube.com/nietoeditores



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

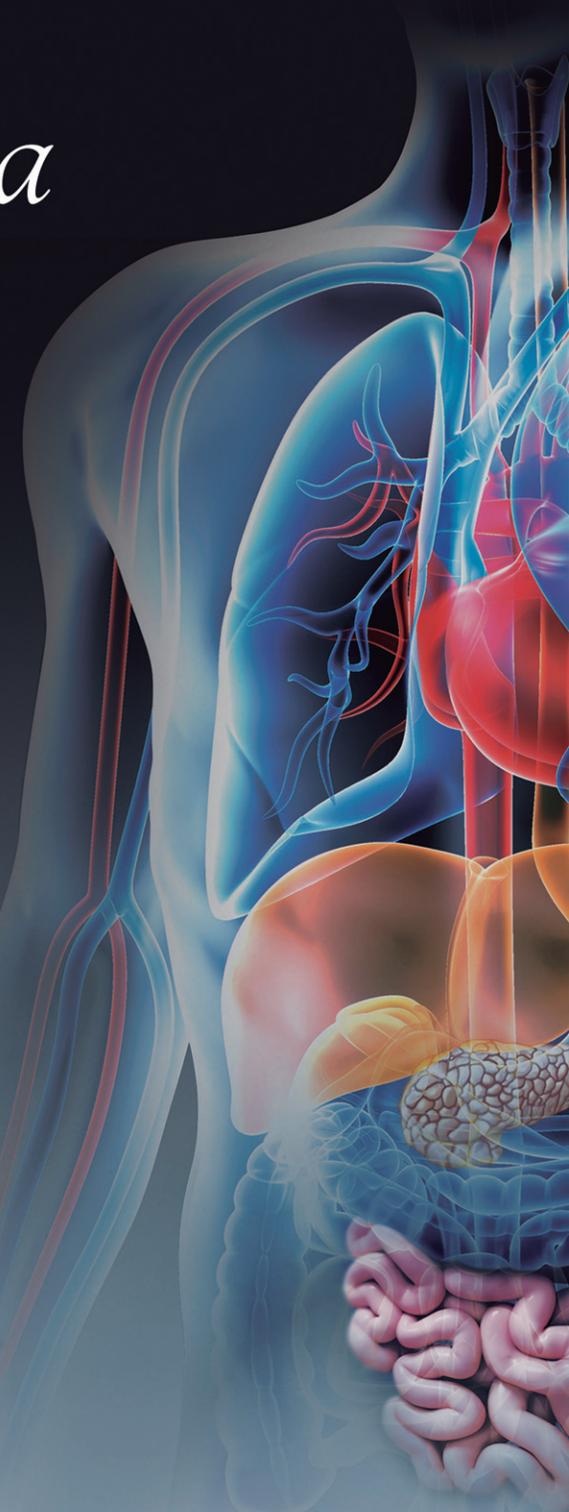


SIN
COSTO

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>

Línea *cardiometabólica*



Acciones integrales para un problema latente

No. de autorización SSA: 143300202C6914



Agreless®
Clopidogrel

Lunarium®
Bromuro de Pinaverio (Micronizado) / Dimeticona

AGRELESS® CLOPIDOGREL Tabletas. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Forma farmacéutica: Tableta. Fórmula: Cada tableta contiene: Bisulfato de Clopidogrel equivalente a 75 mg de Clopidogrel. Excipiente: 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): Esta indicado en la prevención de eventos isquémicos recurrentes después de una ICP, con o sin colocación de Stent, en adición a la terapia estándar que incluye ácido acetilsalicílico (AAS). Clopidogrel. CONTRAINDICACIONES: El Clopidogrel está contraindicado en pacientes que hayan demostrado hipersensibilidad al Clopidogrel o a cualquiera de los componentes de la fórmula. El Clopidogrel está contraindicado en aquellos pacientes con sangrado clínicamente significativo. El Clopidogrel está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa y durante la lactancia materna. PRECAUCIONES GENERALES: Al igual que otros agentes antiplaquetarios, el clopidogrel debe ser utilizado con precaución en pacientes con riesgo de sangrado de origen traumático, quirúrgico u otras condiciones patológicas. Si el paciente 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 pueda 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 diátesis 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 sangrados particularmente: gastrointestinales e intracraqueales. Raramente se ha reportado purpura trombocitopénica trombocítica (PTT) con el uso de clopidogrel en algunas ocasiones después de una corta exposición caracterizada por: trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y puede estar asociado con diátesis neurológicas, 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 utilizara durante el embarazo si a criterio del médico resulta claramente necesario. Lactancia: Estudios llevados a cabo en ratas han demostrado que el Clopidogrel y/o sus metabolitos son excretados en el leche materna, sin embargo, no se conoce si el fármaco es excretado en el leche humana. Debido a que muchos fármacos son excretados en la leche humana y en virtud del potencial de reacciones adversas seras en el lactante, se deberá decidir si se suspende la lactancia o si se discontinúa el medicamento, tomando en cuenta la importancia del medicamento para la madre. Uso pediátrico: La seguridad y efectividad de su empleo en menores de 18 años no se ha establecido. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: Los eventos adversos con clopidogrel en general son leves y transitorios y sin relación a la dosis. En general Clopidogrel es bien tolerado; en estudios clínicos controlados se encontraron las siguientes reacciones secundarias y efectos adversos. Trastornos hemorrágicos: La incidencia global de sangrado es la misma para Clopidogrel y ácido acetilsalicílico (ASA) 9.3%, la incidencia de casos graves fue de 1.4% para Clopidogrel y 1.6 para ASA. Hemorragia gastrointestinal: Con el uso de Clopidogrel, 2.0%; con el uso de ASA, 2.7%. Hemorragia intracraqueal: Clopidogrel 0.4%, ASA 0.5%. Hematológicos: El clopidogrel no se asocia con un incremento en la incidencia de neutropenia y trombocitopenia comparado con ASA. 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 frecuentemente que con ácido acetilsalicílico. La diarrea fue el efecto adverso más común. Exantema: Se reportan raras episoios 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 ASA (23.8 %). Experiencia poscomercialización: Se ha descrito reacciones de hipersensibilidad principalmente cutáneas: rash maculopapular, o entomatoso, 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 de hemorragia en piel, musculoesqueléticas, conjuntival, retinal, ocular, sangrado del tracto respiratorio, epistaxis, hematuria y de heridas quirúrgicas. Los casos de sangrado con disecia fatal (hemorragias intracraqueales, gastrointestinales o retroperitoneales) también son raros. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS 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 durante 24 horas, no incremento 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 antiagregantes orales deberá realizarse con precaución. Antirreumáticos no esteroideos (AINES): Se realizó un estudio clínico en voluntarios sanos administrando conjuntamente clopidogrel y Naproxeno, observándose un incremento en la pérdida de sangre gastrointestinal oculta. Por consiguiente el riesgo de sangrado gastrointestinal se encuentra potencialmente incrementado, por lo que esta combinación farmacológica deberá ser administrada con precaución. No se presentaron interacciones farmacodinámicas significativas al coadministrar Clopidogrel con atenolol, nifedipino o ambos. La actividad farmacodinámica de clopidogrel no se vio significativamente influenciada por la administración conjunta de fenobarbital, cetiridina o estrogénos. Información procedente de estudios realizados en voluntarios humanos indica que clopidogrel podría inhibir la actividad de una de las enzimas CYP 2C9 del citocromo P-450. Esto podría llevar a niveles plasmáticos elevados de fármacos como fenitoína y tolbutamida, fluvastatina o AINES que son metabolizados por CYP 2C9. 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 sólo se aplica a Omeprazol y no a todos los IBP. No todos los IBP tienen el mismo efecto inhibitorio sobre la enzima CYP 2C19, que es crucial para la conversión de clopidogrel en su forma activa. Pantoprazol puede ser una alternativa (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, betabloqueadores, inhibidores de la ECA, calcio antagonistas, antiolesterolémicos, vasodilatadores coronarios, hipoglucemiantes orales y Anticoagulantes, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas. PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: El Clopidogrel no evidencia efectos carcinogénicos cuando fue administrado en ratones durante 78 semanas y en ratas durante 104 semanas en dosis superiores a 77 mg/kg/día. El Clopidogrel no demostró genotoxicidad en las siguientes pruebas in vitro. Prueba de Ames, prueba de reparación de DNA en hepatocitos de ratón, 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, recomenándose 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 requirió terapia especial alguna y la paciente se recuperó sin secuelas. En voluntarios sanos se han administrado hasta 800 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. Lea el 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 desecante NO INGERIBLE, consérvese dentro del envase. Este producto contiene Azul No. 1 que puede producir reacciones alérgicas. Hecho en México por: ULTRA LABORATORIOS, S.A. DE C.V. De: Roberto Michel No. 2820, Col. Alamo Industrial, C.P. 44860, Guadalupe, Jalisco, México. Venta Minor Comercial: AGRELESS®. DISTRIBUIDOR POR: SIEFFRED RHEIN, S.A. DE C.V. Calle 2 No. 30, Fracc. Ind. Benito Juárez, C.P. 76120, Querétaro, Querétaro, México. REGISTRO No.: 303M2014 SSA IV. Autorización No. Información para Prescribir requerido 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).

Lunarium
Bromuro de pinaverio / Dimeticona.
FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cápsulas.
Cada cápsula de gelatina blanda contiene:
Bromuro de pinaverio micronizado..... 100 mg
Simeticona equivalente a..... 300 mg
de dimeticona
Excipiente cbp..... 1 cápsula

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Primer bromuro de pinaverio micronizado combinado con dimeticona indicado en el tratamiento integral del síndrome del intestino irritable (SII) por su triple mecanismo de acción: antiespasmódico, regulador del tránsito intestinal y antiflatulento. El tamaño de sus partículas (10-20 µm) permite una mejor permeación de las capas musculares del intestino. La combinación mejora el control de la hipersensibilidad intestinal como los trastornos motores del SII. Indicado en el síndrome de intestino irritable (colitis) en cualquiera de sus subtipos de acuerdo a los criterios de Roma III (estreñimiento predominante, diarrea predominante, mixto y no clasificable), colitis nerviosa. Indicado también en las disfunciones intestinales inespecíficas de la motilidad intestinal y otros padecimientos funcionales que cursan con flatulencia, dolor y distensión abdominal postprandial.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

PRECAUCIONES GENERALES

Ninguna.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Tanto el bromuro de pinaverio como la dimeticona son principios activos de acción tóxica pobremente absorbidos a la circulación sistémica. Hasta el momento son escasos los datos disponibles sobre el uso de esta combinación durante el embarazo y lactancia. Queda bajo la responsabilidad del médico su prescripción.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

El bromuro de pinaverio, por su efecto local, presenta baja incidencia de reacciones secundarias. Sin embargo, en algunas personas sensibles puede presentarse prurito, rash y náusea. Por su parte, a la fecha no se han reportado reacciones secundarias y adversas debidas a la administración de dimeticona.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y DE OTRO GÉNERO

No se han reportado a la fecha interacciones farmacológicas con el bromuro de pinaverio ni la dimeticona.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

No se han encontrado datos potenciales de carcinogenicidad, mutagenicidad o fertilidad tanto para bromuro de pinaverio como para dimeticona.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oral.

Una cápsula tres veces al día durante la fase aguda.

Una cápsula dos veces al día durante la fase de mantenimiento. Es recomendable que las cápsulas se tomen con un vaso de agua 10 a 15 minutos antes de los alimentos.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No se han obtenido datos de toxicidad para bromuro de pinaverio ni para dimeticona en estudios toxicológicos.

PRESENTACIONES

Caja con 14, 28, 42 ó 56 cápsulas.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Literatura exclusiva para médicos.

Contiene colorante Azul No.1 que puede producir reacciones alérgicas. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

LABORATORIO

Italmex, S.A. Calzada de Tlalpan No. 3218 Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850, Deleg. Coyoacán, D.F. México.

REGISTRO

Reg. No. 425M2014 SSA IV

IPP. No. 143300404M0081

© Marca registrada

Aviso SSA 153300202C6929

Italmex
P H A R M A



Lunarium[®]

Bromuro de Pinaverio (Micronizado) / Dimeticona

Los días...

son como las noches...
sin síntomas del SII.

La mejor
combinación

al mejor precio.



Cápsulas de
gelatina blanda

Fase de mantenimiento:
1 cápsula 2 veces al día.

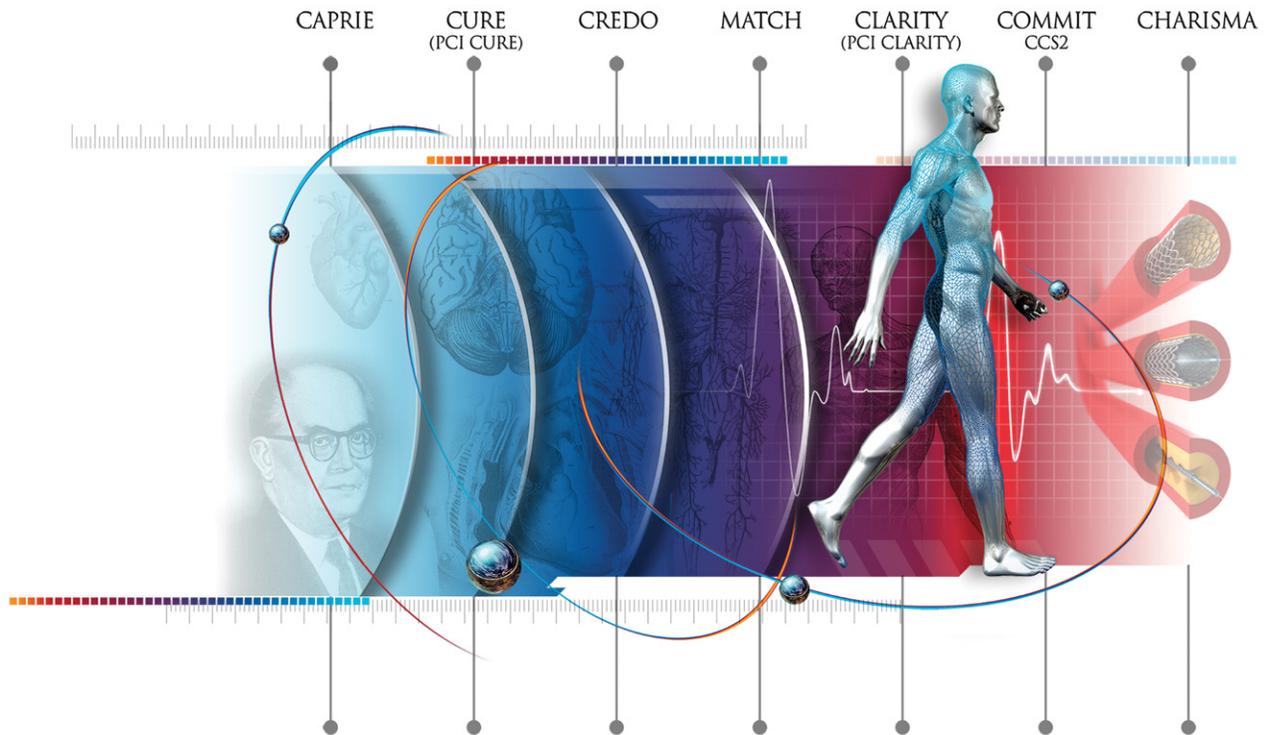
Fase Aguda:
1 cápsula 3 veces al día.

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

