



EDITORIAL

- 159 **Porque queremos que regreses a casa**
Roberto López-Espinosa, Jorge Aldrete-Velasco

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 161 **Prevalencia del síndrome de intestino irritable en pacientes con antecedente de colecistectomía. ¿Existe alguna asociación?**
Mercedes Amieva-Balmori, Amyra Ali Azamar-Jácome, Sonia Irma Rojas-Carrera, Ana Delfina Cano-Contreras, José María Remes-Troche
- 169 **Hemorragia alveolar difusa: frecuencia, causa y desenlace**
José Manuel Rodríguez-Chagolla, Jessica Gutiérrez-Bernal, María Carmen García-Alcalá, Emilio Estrada-Castro, Marco García-Nava, Miguel Ángel Rivero-Navarro, Claudia Meléndez-Mercado, María Yolotzin Valdespino-Vázquez, Heidegger Mateos-Toledo
- 176 **Polifarmacia en pacientes con enfermedades hematológicas, no geriátricos, durante atención intrahospitalaria**
Martha Alvarado-Ibarra, Jocelyn Aguilar-Luévano, Manuel Antonio López-Hernández
- 185 **Dermatitis seborreica y *Malassezia*. Relación en pacientes con diabetes mellitus tipo 2**
Oscar Omar Tello-Ibáñez, Guadalupe Fabián-San Miguel, Roberto Arenas, Javier Filiberto Guevara-Cervantes, Ramón Fernández
- 190 **Asociación entre la severidad de la psoriasis en placas y el síndrome metabólico**
Elizabeth Valdés-Solís, Luis Mariano Colorado-García, José Juan Lozano-Nuevo, Alberto Francisco Rubio-Guerra
- 201 **Sensibilidad y especificidad de ZAP Tnl/Mio vs Triage Cardiac para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio**
Martín Domínguez-Hernández, Carlos Corona-de-los-Santos, Débora Adalid-Arellano, Laura López-Pelcastre

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 209 **Idarucizumab: el antídoto contra dabigatrán**
Luis Fernando García-Frade Ruiz
- 213 **Virus de la influenza humana como ejemplo de enfermedad emergente en México**
José Gutiérrez-Salinas, Paul Mondragón-Terán, Liliana García-Ortiz, Sergio Hernández-Rodríguez, Elena Romero-Domínguez, Sotero Ramírez-García, Norma R Núñez-Ramos
- 225 **Índices estáticos y dinámicos de la hiperlactatemia**
Jorge Luis Ángeles-Velázquez, Ana del Carmen García-González, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber

ARTÍCULO DE OPINIÓN

- 232 **Consideraciones históricas y bioéticas acerca de las vacunas contra la rabia y la viruela**
Raúl Carrillo-Esper, Adriana Moncada-Sánchez, Zyanya Domínguez-Sandoval, Marlet Meyer-Talón, Arab Díaz-Mendoza, Edgar Uribe-Montoya, Heriberto Ravelero-Rodríguez

CASOS CLÍNICOS

- 244 **Hipoparatiroidismo autoinmunitario y enfermedad de Graves: una asociación poco frecuente**
Antonio Felipe Del Río-Prado, Julia Aurora González-López
- 249 **Neurocisticercosis en enfermedad renal crónica**
Nasser Abdel Polanco
- 256 **Cardiomiopatía inducida por antraciclinas y choque séptico secundario a colitis neutropénica**
Silvia Esmeralda Pérez-Topete, Tomás Miranda-Aquino, María del Rosario Muñoz-Ramírez, Luis A Barrientos-Quintanilla, Juan Antonio Calderón, Ezequiel Herrera

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 260 **Voces de Chernóbil. Crónica del futuro**
La guerra no tiene rostro de mujer
Sergio Emilio Prieto-Miranda
- 261 **Así fue Auschwitz**
Manuel Ramiro H

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
Ácido tióctico



4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS. Thioctacid® 600 HR está indicado para el tratamiento etiopatogénico y sintomático de la polineuropatía diabética periférica (sensitivo-motora). El Ácido Tióctico tiene como propiedad principal ser un regulador metabólico, un antioxidante natural, un inhibidor de radicales y actuar como coenzima en los complejos multienzimáticos mitocondriales. **PROPIEDADES.** El Ácido Tióctico es una sustancia natural del organismo que posee actividad biológica en el metabolismo energético a nivel de la mitocondria. Tiene función como coenzima en los complejos piruvato deshidrogenasa, α -cetoglutarato deshidrogenasa y en las ramas de las cadenas del complejo del ácido α -ceto deshidrogenasa. La deficiencia del Ácido Tióctico o su bloqueo, que ocurre en diversas intoxicaciones o trastornos metabólicos, producen concentraciones patológicamente elevadas de ciertos productos de degradación, tales como cuerpos cetónicos. Esta situación modifica el metabolismo oxidativo (glucólisis aeróbica) de las siguientes dos maneras: 1. El piruvato, producto de la degradación de los carbohidratos y ciertos aminoácidos, solo puede ser gradualmente integrado al ciclo del ácido cítrico a través del complejo piruvato deshidrogenasa. 2. La conversión gradual del complejo α -cetoglutarato deshidrogenasa disminuye la velocidad de todas las reacciones de los ciclos cítricos impidiendo el funcionamiento de la cadena respiratoria. El Ácido Tióctico es también un potente antioxidante. Puede neutralizar una gran variedad de diferentes radicales libres los cuales dañan las células. El Ácido Tióctico es un miembro importante de la red de antioxidantes, que consisten de Vitamina E, ascorbato y glutatión. Así mismo, tiene la propiedad de regenerar algunos antioxidantes como el glutatión. **5. 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 endoneurial e hipoxia/isquemia endoneurial, 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 endoneurial 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 RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS 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 sobredosisación 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 VIA DE ADMINISTRACIÓN** Thioctacid® 600 HR. - ORAL Dependiendo de la severidad del cuadro clínico, una tableta de Thioctacid® 600 HR cada 12 ó 24 horas, aproximadamente 30 minutos antes de los alimentos. En casos de síntomas severos de polineuropatía diabética periférica (sensomotora) se recomienda iniciar el tratamiento con la terapia parenteral. Thioctacid® 600 HR deberá ser tragado por completo con suficiente líquido y con el estómago vacío. El consumo concomitante de alimentos puede reducir la absorción del Ácido Tióctico. Por tanto, es recomendable tomar la dosis completa diaria media hora antes del desayuno, especialmente en pacientes que muestran tiempo de vaciado gástrico prolongado. **DURACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN** Debido a que la neuropatía diabética es una enfermedad crónica, podría ser necesario tomar Thioctacid® 600 HR como tratamiento a largo plazo. El médico tratante decidirá la duración del tratamiento en cada caso individual. Resultados clínicos en pacientes con polineuropatía diabética establecen que es recomendable la administración de Thioctacid® 600 HR durante, por lo menos, 3 meses. **DURACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN** Para el tratamiento de la polineuropatía diabética es indispensable el control óptimo de la enfermedad. Basados en los datos disponibles, el tratamiento con Thioctacid® 600 T deberá iniciarse por vía intravenosa en infusión continua con solución salina fisiológica 0.9%. El tratamiento inicial deberá durar cuando menos 3 semanas, recomendándose extenderse hasta 4 semanas para lograr mejores resultados. La ventaja de iniciar el tratamiento con Thioctacid® 600 T por vía intravenosa es lograr, en un periodo corto de tiempo, una remisión adecuada de la sintomatología de los pacientes. En el caso de que no sea posible la utilización intravenosa de Thioctacid® 600 T, se recomienda la utilización de Thioctacid® 600 HR a la dosis de 600 mg tres veces al día⁽²⁾, media hora antes de cada alimento hasta completar el esquema terapéutico inicialmente propuesto 3-4 semanas. Posteriormente continuar el tratamiento con Thioctacid® 600 HR cada 12 horas durante 90 días. (2) K.J. Ruhnau, HP, et al. Effects of a 3 week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. British Diabetic Association. Diabetic Medicine. 1999; 16:1040-1043. **14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL** Después de la administración accidental o premeditada de dosis orales entre 10 y 40 g de Ácido Tióctico junto con alcohol, se han observado serios signos de intoxicación que en ocasiones pueden provocar la muerte. Los signos clínicos de intoxicación se pueden manifestar inicialmente en la forma de agitación psicomotriz o pérdida de la conciencia. El curso de la intoxicación es típicamente acompañada de convulsiones generalizadas y desarrollo de acidosis láctica. Así mismo, se han descrito las consecuencias de la intoxicación con dosis altas de Ácido Tióctico, entre ellas: hipoglucemia, estado de choque, rhabdomiólisis, hemólisis, coagulación intravascular diseminada (CID), depresión de médula ósea y falla orgánica múltiple. **Medidas terapéuticas en casos de intoxicación.** Si existe sospecha de intoxicación con Thioctacid® 600 HR (ej. > 10 tabletas de 600 mg en adultos y > 50 mg/kg por peso corporal en niños) se requiere la hospitalización inmediata así como el inicio de las medidas terapéuticas generales para los casos de intoxicación (ej. Inducción de vómito, lavado gástrico, uso de carbón activado, etc.) El tratamiento de las convulsiones generalizadas, acidosis láctica y otras consecuencias de la intoxicación que amenacen la vida deberán ser orientadas a los principios de la terapia intensiva moderna y podrán ser sintomáticos. A la fecha, los beneficios de la hemodiálisis, hemoperfusión o técnicas de hemofiltración a fin de acelerar la eliminación del Ácido Tióctico no han sido confirmados.

15. PRESENTACIONES

Caja con frasco con 30 tabletas.

16. RECOMENDACIONES DE ALMACENAMIENTO

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

17. LEYENDAS DE PROTECCION

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

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO.

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

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

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

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SSA
Reg. No. 594M2004 SSA IV

Medicina Interna

de México



COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo
2016-2017

Presidente

Jorge A Aldrete Velasco

Vicepresidente

Eduardo Meneses Sierra

Primer Secretario (Secretaría General)

Alfredo A Cabrera Rayo

Segundo Secretario (Actividades Científicas)

Jorge O García Méndez

Tesorera

Laura Castro Castrezana

Primer Vocal (Comunicación Social)

Rubén A Gómez Mendoza

Segundo Vocal (Admisión y Filiales)

Jesús Alcántar Ramírez

Primer Secretario Suplente

Ramón Jesús Barrera Cruz

Protesorera

Luz Gabriela Jardines De la Luz

Segundo Secretario Suplente

Rodolfo Rincón Pedrero

Primer Vocal Suplente

María Eugenia Galván

Segundo Vocal Suplente

Nikos Christo Secchi Nicolás

Editor

Manuel Ramiro H.

Coeditor

Asisclo de Jesús Villagómez

Consejo Editorial

David Kersenobich

Alberto Liřshitz G.

Adolfo Martínez-Palomo

Guillermo J. Ruiz-Argüelles

José Sifuentes Osornio

Roberto Tapia Conyer

Olga Lidia Vera Lastra

Niels Wachter R.

Comité Editorial Internacional

Jaime Merino (España)

Daniel Sereni (Francia)

Alberto Malliani (Italia)

Cristopher Davidson (Inglaterra)

Enrique Caballero (Estados Unidos)

Estefan Lindgren (Suecia)

Jan Willem Felte (Países Bajos)

COMISIONES ESPECIALES

Comisión de Educación Médica

César Alejandro Arce Salinas

Francisco Rafael Anaya Gómez

Comisión de Ética Médica y Bioética

María del Carmen Cedillo Pérez

María Antonieta Calderón Márquez

Comisión de Peritos y Servicio Social Profesional

Joaquín Zúñiga Madrazo

Eduardo Meneses Sierra

Comisión Editorial

Alberto Liřshitz

José Halabe Ch.

Ricardo Juárez Ocaña

Comisión de Honor y Justicia

Manuel Ramiro Hernández

Comisión de Relaciones Internacionales

Víctor Hugo Córdova Pluma

Haiko Nellen Hummel

Comisión de Investigación

Guadalupe Castro Martínez

Alberto F Rubio Guerra

Comisión de Difusión de la Medicina Interna

Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra

2

Volumen 32
marzo-abril, 2016

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.



INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA IPP-R. STADIUM® Dextetopropeno. Tabletas. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada tableta contiene: Dextetopropeno trometamol equivalente a 12,5 mg de dextetopropeno. Excipiente c.b.p. 1 tableta. Dextetopropeno trometamol equivalente a 25 mg de dextetopropeno. Excipiente c.b.p. 1 tableta. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Analgésico no narcótico. STADIUM® está indicado en el tratamiento sintomático del dolor agudo de diversa etiología. **CONTRAINDICACIONES:** STADIUM® no debe administrarse en casos de: hipersensibilidad a dextetopropeno 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 distensión renal moderada a severa, y en sujetos que predispongan a la retención de líquidos, que reciban diuréticos, o con predisposición a la hipovolemia. Otras alteraciones: Se han reportado casos aislados de anafilaxia y edema facial. Al igual que con otros AINEs podría presentarse meningitis aséptica, la cual podría ocurrir en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo; reacciones hematológicas (púrpura, anemia aplásica y/o hemolítica) y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular. Puede producir efectos débiles a moderados sobre la capacidad de conducción de vehículos o de utilizar maquinaria, debido a la posibilidad de aparición de vértigo o somnolencia. Advertencias: STADIUM® no debe utilizarse en combinación con otros AINEs. Pacientes ancianos, mayores de 65 años. Como sucede con todos los AINEs el riesgo de efectos secundarios en pacientes ancianos es mayor. Se recomienda utilizar la dosis de 50 mg/día, dado que la vida media en plasma es más prolongada y la depuración plasmática menor. El uso concomitante con heparina de bajo peso molecular no mostró efectos en la coagulación; sin embargo, los pacientes que 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 dextetopropeno 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%): parestias, 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 matotrexate (≥ 15 mg/semana) incrementan la hematotoxicidad por una disminución en la depuración renal. Puede incrementar los efectos tóxicos de las hidantoinas y sulfonamidas. Combinaciones que requieren precaución: El uso combinado de AINEs con 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 dextetopropeno; 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, MUTAGÉNESIS, 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 (ANTIDOTO):** En caso de ingestión accidental o excesiva, debe instituirse de inmediato el tratamiento sintomático y el lavado gástrico, si éste es requerido. El dextetopropeno 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:** Grimann, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11, Parque Industrial El Cerrillo II, C.P. 52000, Lerma, México. **Distribuido por:** Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Hormona No. 2-A, San Andrés Atoto, C.P. 53500, Naucalpan de Juárez, México.

REFERENCIAS: 1.- Pinteño M, Puigventos F. Dextetopropeno 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. Dextetopropeno Trometamol. Madrid: CHU. Juan Canalejo; 2007. 3.- Sánchez-Carpena J, Domínguez-Hervella F, García I, et al. Dextetopropeno intravenoso frente a metamizol seguidos de tratamiento oral en cólico renal agudo. Annual Scientific Meeting. Glasgow. The Pain Society; 2003:26-29. 4.- Durán E, Benito C. Dextetopropeno IM/IV. Madrid: Hospital G.U. Gregorio Marañón; 2004.

sanfer®

Neuroflax®
Cobamamida / Ticolchicósido

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

Forma farmacéutica y formulación: Solución. El frasco ampulla con liofilizado contiene: Cobamamida 20 mg, Excipiente c.b.p. La ampolla 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, lumborrotosis, algias cervicales y cervicobraquiales, síndromes radicales, curalgias, migrañas, algias postfractura, 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 vasovagales 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 vasovagales (hipotensión, bradicardia, sudoración, palidez, pérdida momentánea de la conciencia o síncope), el paciente debe ser monitorizado después de la inyección (ver Reacciones secundarias y adversas). No existen datos del efecto de Neuroflax® sobre la conducción de vehículos y la operación de maquinaria. Los estudios clínicos concluyeron que el 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 lactación. **Reacciones secundarias y adversas:** La administración de este producto puede asociarse a: • Reacciones inmunológicas: reacciones anafilácticas, como prurito, urticaria y edema angioneurótico; choque anafiláctico después de inyección intramuscular; • Sistema nervioso: somnolencia; síncope vasovagal, que generalmente ocurre en los minutos siguientes a la inyección intramuscular del 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 metabolito 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 indujo efectos adversos en la fertilidad, a pesar de la actividad aneugénica de su metabolito. **Dosis y vía de administración:** Instrucciones de aplicación. Con jeringa y aguja esterilizadas, nuevas, introduzca el contenido de la ampolla en el frasco ampulla y agítelo. Hecha la mezcla, la actividad terapéutica se mantiene intacta durante 3 días si se conserva en lugar fresco, con o sin caja. Tratamiento de ataque: un frasco ampulla cada 12 horas, durante 3 días, por vía intramuscular profunda. Tratamiento de sostén: un frasco ampulla cada 24 horas, por vía intramuscular profunda, hasta la desaparición de la sintomatología. En crónicas y alteraciones de los nervios sensitivos periféricos, se suprime el dolor en aproximadamente 48 horas; en algias crónicas con contracturas muy severas se requiere de 10 a 15 días de tratamiento. Una vez resuelto el cuadro agudo, se aconseja un tratamiento de sostén a razón de 2 mL cada 48 horas, por el tiempo en que persista la sintomatología, hasta por un periodo de 15 días. En cuadros crónicos, la dosis inicial puede reducirse aumentando el intervalo entre inyecciones (hasta 1 a 2 inyecciones por semana o por mes), por varias semanas o meses, según criterio médico. No se recomienda la administración de Neuroflax® en menores de 15 años. **Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental:** No se han reportado síntomas específicos de sobredosificación en pacientes tratados con ticolchicósido. En caso de haber sobredosificado, se recomienda supervisión médica y medidas sintomáticas. **Presentaciones:** Caja con 1 frasco ampulla con liofilizado y 1 ampolla con diluyente. Caja con 3 frascos ampulla con liofilizado y 3 ampollas con diluyente. **Leyendas de protección:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. No se use en el embarazo, lactancia ni en menores de 15 años. No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. No se administre si el cierre ha sido violado. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx. **Nombre y domicilio del laboratorio:** Hecho en México por: Sanofi-Aventis de México, S.A. de C.V. Acueducto del Alto Lerma No. 2, Zona Industrial Ocoyoacac, C.P.52740, Ocoyoacac, México. Para: Dinafarma S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 10, Parque Industrial Cerrillo II, C.P.52000, Lerma, México. Distribuido por: Laboratorios Sanfer S.A. de C.V. Hormona No. 2-A, San Andrés Atoto, C.P.53500, Naucalpan de Juárez, México. **Número de registro del medicamento ante la secretaria:** Reg. No. 121M79 SSA IV

Referencias:

1. Umairkar AR, Bavaskar SR, Yewale PH. Ticolchicósido as muscle relaxant: A review. Int J Pharm Bio Sci. 2011;1(3):364-371. 2. Iuzun F, Unalan H, Oner N, et al. Multicenter, randomized, double-blinded, 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 aceclofenac + paracetamol + ticolchicósido (aceac-MR) in the treatment of acute low back pain. J Indian Med Assoc. Jan 2012;110(1):56-58. 5. Ketenci A, Ozcan E, Karamursel S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of ticolchicósido and tizanidine in patients with acute low back pain. Int J Clin Pract. Jul 2005;59(7):764-770.

Núm. de entrada: 1433002C2148



sanfer®



Neuroflax®

Cobamamida / Ticolchicósido

Relajación y Analgesia en movimiento

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

con **Doble acción**

Miorrelajante³
(Ticolchicósido)



Antineurítica³
(Cobamamida)

En **contracturas musculares agudas o crónicas**¹

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

Neuroflax®

Cobamamida / Ticolchicósido

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}



Vontrol®

Clorhidrato de Difenidol

VONTROL® Difenidol Inyectable. **INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA IPP-R FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:** Cada inyectable contiene: Clorhidrato de difenidol, equivalente a...40 mg de difenidol base. Vehículo cbp...2 ml. **INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Prevención y control de náuseas y vómito. VONTROL está indicado para prevenir y controlar náuseas y vómitos causados por enfermedades que afectan riñones, hígado, vesícula biliar y tracto gastrointestinal; alteraciones laberínticas, neoplasias malignas, radioterapia, agentes emetizantes (medicamentos, intoxicación alimenticia), estudios postquirúrgicos, enfermedad del movimiento. **Prevención y control del vértigo.** VONTROL está indicado para la prevención y control del vértigo periférico como el de la enfermedad de Ménière, laberintitis, otitis media, cirugía del oído medio e interno, trauma al aparato vestibular. VONTROL puede ser útil para el control del vértigo central en casos como: insuficiencia de la arteria basilar vertebral, ciertos accidentes cerebro-vasculares y sus secuelas, y trauma que involucre al sistema nervioso central. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al medicamento. La anuria es una contraindicación (ya que aproximadamente el 90% del medicamento se excreta en la orina; cuando disminuye el funcionamiento renal se puede acumular sistémicamente). Embarazo y Glaucoma. **PRECAUCIONES GENERALES:** La acción antiemética de difenidol puede enmascarar los signos de sobredosis de las drogas (por ejemplo, digital) o puede oscurecer el diagnóstico de condiciones tales como la obstrucción intestinal y tumores cerebrales. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Su uso durante el embarazo y la lactancia, debe ser cuidadosamente valorado, sopesando los beneficios potenciales del medicamento contra los posibles riesgos para la madre y el producto. El difenidol no está indicado en náusea y vómito del embarazo ya que no se ha establecido el valor terapéutico y la seguridad en esta indicación. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Se ha informado de alucinaciones auditivas y visuales, desorientación y confusión mental. Aunque raro, puede ocurrir adormecimiento, 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 ampollas de 2 ml (20 mg/ml) **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Su empleo durante el embarazo queda bajo responsabilidad del médico. No se administre en niños menores de dos años. © Marca registrada. Registros Nos.: 66976 SSA **Hecho en México por:** Laboratorios Pisa, S.A. de C.V. Calle 7 No. 1308 Zona Industrial Guadalajara, Jal. 44940. **Para:** Grimann, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11 Parque Industrial El

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

VONTROL® Difenidol Tabletas. **FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:** Cada tableta contiene: Clorhidrato de difenidol, equivalente a 25 mg. de difenidol. Excipiente cbp 1 tableta. **INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Prevención y control de náuseas y vómito. VONTROL está indicado para prevenir y controlar náuseas y vómitos causados por enfermedades que afectan riñones, hígado, vesícula biliar y tracto gastrointestinal; alteraciones laberínticas, neoplasias malignas, radioterapia, agentes emetizantes (medicamentos, intoxicación alimenticia), estudios postquirúrgicos, enfermedad del movimiento. Prevención y control del vértigo. VONTROL está indicado para la prevención y control del vértigo periférico como el de la enfermedad de Ménière, laberintitis, otitis media, cirugía del oído medio e interno, trauma al aparato vestibular. VONTROL puede ser útil para el control del vértigo central en casos como: insuficiencia de la arteria basilar vertebral, ciertos accidentes cerebro-vasculares y sus secuelas, y trauma que involucre al sistema nervioso central. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al medicamento. La anuria es una contraindicación (ya que aproximadamente el 90% del medicamento se excreta en la orina; cuando disminuye el funcionamiento renal se puede acumular sistémicamente). Embarazo y Glaucoma. **PRECAUCIONES GENERALES:** La acción antiemética de difenidol puede enmascarar los signos de sobredosis de las drogas (por ejemplo, digital) o puede oscurecer el diagnóstico de condiciones tales como la obstrucción intestinal y tumores cerebrales. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Su uso durante el embarazo y la lactancia, debe ser cuidadosamente valorado, sopesando los beneficios potenciales del medicamento contra los posibles riesgos para la madre y el producto. El difenidol no está indicado en náusea y vómito del embarazo ya que no se ha establecido el valor terapéutico y la seguridad en esta indicación. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Se ha informado de alucinaciones auditivas y visuales, desorientación y confusión mental. Aunque raro, puede ocurrir adormecimiento, 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:** Grimann, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11 Parque Industrial El Cerrillo II Lerma, México 52000. **Distribuido por:** Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Sanfer® Hormona No. 2-A San Andrés Atoto, C.P. 53500 Naucalpan de Juárez, México.

REFERENCIAS:

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

Núm de entrada 133302020C0772

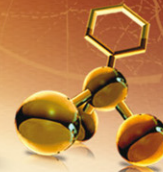
sanfer®



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	(2)
Duración de acción	8 a 12 h	6 a 8 h	(2)
Efectos adversos	mínima gastrolesividad	elevada toxicidad	(1)



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.

Una tableta de 25 mg cada 8 hrs.

Solución Inyectable: Reg. No.: S51M2004 SSA IV Tabletas: Reg. No.: S06M2002 SSA IV

RÁPIDO
inicio de acción



10 minutos

por vía **IV**

(3)



15 minutos

por vía **IM**

(4)



15 minutos

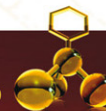
por vía **oral**

(2)

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®

No permitas que una enfermedad detenga tu camino...

27 Septiembre

Día Mundial sin Amputaciones
en extremidades bajas como
consecuencia de la diabetes.

Tel: 55-5202-2583

Cel: 044 55-3234-8975



**27 DE SEPTIEMBRE
DÍA MUNDIAL SIN AMPUTACIONES**



Línea
cardiometabólica

Acciones integrales para un problema latente...

HIPERTENSIÓN

Raas®
Telmisartán

Hipertensión arterial asociada a ¹:

- Obesidad
- Diabetes
- Dislipidemia

LoDestar®
LOSARTAN

- Hipertensión arterial grado 1 y grado 2 ²

LoDestar zid®
LOSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA

- H.A. con proteinuria ^{2,3}
- H.A. con nefropatía diabética ⁴

Presone₁®
AMLODIPINO

- H.A. sistólica aislada ⁵
- H.A. del paciente geriátrico ⁶

Referencias:

1) P.Gosse, A review of telmisartan in the treatment of hypertension: blood pressure control in the early morning hours, 2006 Vascular health and risk management. 2) M.Sharma, The Ranaol Study Investigation, Clinical Diabetes Volume 20, number 1, 2002. 3) S.E. Kjeldsen et al., Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy, American Medical Association, September 25, 2002, vol. 288 No. 12. 4) H.Nishimura et al., which is better treatment for hypertensive patients with Diabetes: a combination of losartan and hydrochlorothiazide or a maximum dose of losartan?, Informa healthcare USA, ICN Clinical and experimental hypertension 2013; 35(8) 592-555. 5) AE Ancana et al., Eficacia del besilato de amlodipino en pacientes hipertensos, mexicanos, manejados en condiciones de vida real, Medicina Interna volumen 26, número 6, 2010. 6) Chahine et al., Randomize placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina, The American college of cardiology vol. 21-no. 6, May 1993. No. de Ingreso SSA: 153300202C7065



Ver IPP



Medicina Interna

de México

Volumen 32, Núm. 2, marzo-abril, 2016



CONTENIDO

CONTENTS

EDITORIAL

- 159 **Porque queremos que regreses a casa**
Roberto López-Espinosa, Jorge Aldrete-Velasco

EDITORIAL

- 159 **Because we want you to come home**
Roberto López-Espinosa, Jorge Aldrete-Velasco

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 161 **Prevalencia del síndrome de intestino irritable en pacientes con antecedente de colecistectomía. ¿Existe alguna asociación?**
Mercedes Amieva-Balmori, Amyra Ali Azamar-Jácome, Sonia Irma Rojas-Carrera, Ana Delfina Cano-Contreras, José María Remes-Troche
- 169 **Hemorragia alveolar difusa: frecuencia, causa y desenlace**
José Manuel Rodríguez-Chagolla, Jessica Gutiérrez-Bernal, María Carmen García-Alcalá, Emilio Estrada-Castro, Marco García-Nava, Miguel Ángel Rivero-Navarro, Claudia Meléndez-Mercado, María Yolotzín Valdespino-Vázquez, Heidegger Mateos-Toledo
- 176 **Polifarmacia en pacientes con enfermedades hematológicas, no geriátricas, durante atención intrahospitalaria**
Martha Alvarado-Ibarra, Jocelyn Aguilar-Luévano, Manuel Antonio López-Hernández
- 185 **Dermatitis seborreica y Malassezia. Relación en pacientes con diabetes mellitus tipo 2**
Oscar Omar Tello-Ibáñez, Guadalupe Fabián-San Miguel, Roberto Arenas, Javier Filiberto Guevara-Cervantes, Ramón Fernández
- 190 **Asociación entre la severidad de la psoriasis en placas y el síndrome metabólico**
Elizabeth Valdés-Solís, Luis Mariano Colorado-García, José Juan Lozano-Nuevo, Alberto Francisco Rubio-Guerra
- 201 **Sensibilidad y especificidad de ZAP Tnl/Mio vs Triage Cardiac para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio**
Martín Domínguez-Hernández, Carlos Corona-de-los-Santos, Débora Adalid-Arellano, Laura López-Pelcastre

ORIGINAL ARTICLES

- 161 **Prevalence of irritable bowel syndrome in cholecystectomized patients. Is there any association?**
Mercedes Amieva-Balmori, Amyra Ali Azamar-Jácome, Sonia Irma Rojas-Carrera, Ana Delfina Cano-Contreras, José María Remes-Troche
- 169 **Diffuse alveolar hemorrhage: frequency, cause and outcome**
José Manuel Rodríguez-Chagolla, Jessica Gutiérrez-Bernal, María Carmen García-Alcalá, Emilio Estrada-Castro, Marco García-Nava, Miguel Ángel Rivero-Navarro, Claudia Meléndez-Mercado, María Yolotzín Valdespino-Vázquez, Heidegger Mateos-Toledo
- 176 **Polypharmacy in not geriatric patients with hematological diseases during intrahospitalary care**
Martha Alvarado-Ibarra, Jocelyn Aguilar-Luévano, Manuel Antonio López-Hernández
- 185 **Seborrheic dermatitis and Malassezia. Relation in patients with diabetes mellitus type 2**
Oscar Omar Tello-Ibáñez, Guadalupe Fabián-San Miguel, Roberto Arenas, Javier Filiberto Guevara-Cervantes, Ramón Fernández
- 190 **Association between severity of plaque psoriasis and metabolic syndrome**
Elizabeth Valdés-Solís, Luis Mariano Colorado-García, José Juan Lozano-Nuevo, Alberto Francisco Rubio-Guerra
- 201 **Sensitivity and specificity of ZAP Tnl/Mio vs Triage Cardiac for the diagnosis of acute myocardial infarction**
Martín Domínguez-Hernández, Carlos Corona-de-los-Santos, Débora Adalid-Arellano, Laura López-Pelcastre

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 209 **Idarucizumab: el antídoto contra dabigatrán**
Luis Fernando García-Frade Ruiz
- 213 **Virus de la influenza humana como ejemplo de enfermedad emergente en México**
José Gutiérrez-Salinas, Paul Mondragón-Terán, Liliana García-Ortiz, Sergio Hernández-Rodríguez, Elena Romero-Domínguez, Sotero Ramírez-García, Norma R Núñez-Ramos

REVIEW ARTICLES

- 209 **Idarucizumab: the antidote against dabigatran**
Luis Fernando García-Frade Ruiz
- 213 **Human influenza virus as example of emergent disease in Mexico**
José Gutiérrez-Salinas, Paul Mondragón-Terán, Liliana García-Ortiz, Sergio Hernández-Rodríguez, Elena Romero-Domínguez, Sotero Ramírez-García, Norma R Núñez-Ramos



- 225 Índices estáticos y dinámicos de la hiperlactatemia**
Jorge Luis Ángeles-Velázquez, Ana del Carmen García-González, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber

ARTÍCULO DE OPINIÓN

- 232 Consideraciones históricas y bioéticas acerca de las vacunas contra la rabia y la viruela**
Raúl Carrillo-Esper, Adriana Moncada-Sánchez, Zyanya Domínguez-Sandoval, Marlet Meyer-Talón, Arab Díaz-Mendoza, Edgar Uribe-Montoya, Heriberto Ravelero-Rodríguez

CASOS CLÍNICOS

- 244 Hipoparatiroidismo autoinmunitario y enfermedad de Graves: una asociación poco frecuente**
Antonio Felipe Del Río-Prado, Julia Aurora González-López
- 249 Neurocisticercosis en enfermedad renal crónica**
Nasser Abdel Polanco
- 256 Cardiomiopatía inducida por antraciclinas y choque séptico secundario a colitis neutropénica**
Silvia Esmeralda Pérez-Topete, Tomás Miranda-Aquino, María del Rosario Muñoz-Ramírez, Luis A Barrientos-Quintanilla, Juan Antonio Calderón, Ezequiel Herrera

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 260 Voces de Chernóbil. Crónica del futuro**
La guerra no tiene rostro de mujer
Sergio Emilio Prieto-Miranda
- 261 Así fue Auschwitz**
Manuel Ramiro H

- 225 Static and dynamic indexes of hyperlactatemia**
Jorge Luis Ángeles-Velázquez, Ana del Carmen García-González, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber

OPINION ARTICLE

- 232 Historical and bioethical considerations about vaccines against rabies and smallpox**
Raúl Carrillo-Esper, Adriana Moncada-Sánchez, Zyanya Domínguez-Sandoval, Marlet Meyer-Talón, Arab Díaz-Mendoza, Edgar Uribe-Montoya, Heriberto Ravelero-Rodríguez

CLINICAL CASES

- 244 Hypoparathyroidism and Graves disease. A rare association**
Antonio Felipe Del Río-Prado, Julia Aurora González-López
- 249 Neurocysticercosis in chronic kidney disease**
Nasser Abdel Polanco
- 256 Cardiomyopathy induced by anthracyclines and septic shock secondary to neutropenic colitis**
Silvia Esmeralda Pérez-Topete, Tomás Miranda-Aquino, María del Rosario Muñoz-Ramírez, Luis A Barrientos-Quintanilla, Juan Antonio Calderón, Ezequiel Herrera

THE INTERNIST'S CORNER

- 260 Voces de Chernóbil. Crónica del futuro**
La guerra no tiene rostro de mujer
Sergio Emilio Prieto-Miranda
- 261 Así fue Auschwitz**
Manuel Ramiro H

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



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

Esmisen®

Fusión que restablece

**Asociación
Innovadora
y Patentada**

**ÚNICA
EN EL MUNDO**

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

**ACCIÓN
ANALGÉSICA**

**Ketorolaco
trometamina**

**ACCIÓN
ANTINEURÍTICA
vitaminas**

B1 **B6** **B12**

SINERGIA

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

Restaura la integridad de la neurona y regula el umbral de estimulación de los nociceptores periféricos ^{1,2,3}

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

Dolor Posquirúrgico
Dorsalgias
Lumbalgia
Cervicalgia
Radiculitis

Neuropatías
Neuritis periférica
Neuralgias
Diabética
Posherpética

Eficacia terapéutica

en modelos experimentales y estudios clínicos en pacientes con

dolor de moderado a severo

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



Porque queremos que regreses a casa

¹ Presidente del Consejo Mexicano de Medicina Interna.

² Presidente del Colegio de Medicina Interna de México. Editor e investigador clínico.

Med Int Méx. 2016 mar;32(2):159-160.

Because we want you to come home.

Roberto López-Espinosa¹, Jorge Aldrete-Velasco²

Estimado compañero colegiado:

El Colegio de Medicina Interna de México es una institución académica con más de cuatro décadas de existencia y trabajo en nuestro país. Ha sido forjado por más de 8,000 internistas que a lo largo de estos años se han dedicado a dar lo mejor de sí en aras de enaltecer la Medicina interna, brindando atención médica de calidad en instituciones públicas y privadas, aulas de universidades en pregrado y posgrado, en humildes consultorios de pequeñas comunidades o en grandes centros hospitalarios. Algunos han migrado a otros países donde destacan por su brillante preparación y compromiso en el trabajo. La Medicina interna y sus practicantes no han tenido fronteras.

En estos años, el internista ha mostrado capacidad para ser multifuncional (multitareas y polifacético), porque con frecuencia, al no haber especialistas en algún otro servicio, como Gastroenterología, Cardiología, Endocrinología, el internista era llamado para dar la consulta y atender a los pacientes de estas especialidades. Hasta hace algunos años, muchas unidades de

cuidados intensivos, servicios de urgencias y de diálisis eran dirigidas por internistas generales. La atención siempre intentó ser de calidad y este médico internista se veía en la necesidad de actualizarse para poder dar este servicio multitarea.

Hasta hace 20 años, 7 de cada 10 internistas que terminaban la especialidad decidían permanecer como internistas generales. Sin embargo, algo pasó. Al parecer, a las nuevas generaciones les pareció más atractivo al terminar la especialidad de Medicina interna realizar otra especialidad y dedicarse de lleno a ella. En la actualidad, de cada 10 internistas que terminan la especialidad, sólo uno permanece en la práctica de la Medicina interna general.

Lo anterior reviste dos problemas: uno es que cada vez habrá menos médicos internistas generales, lo que hará que la atención integral que se hacía de los pacientes cada vez se practique con menor frecuencia. El otro problema identificado es que el médico que migra hacia otra especialidad sigue practicando en ocasiones la Medicina interna, lo que no estaría mal si a su vez obtuviera la vigencia de su certificación y la



cédula profesional de especialista en Medicina interna.

Esto último es importante porque para la ley, al no contar con estos documentos (vigencia de certificación y cédula de especialidad), este especialista es visto como médico general y especialista, pero no como internista, lo que puede tener connotaciones negativas (académicas y legales) en su práctica médica profesional.

Con el objetivo de subsanar estos problemas, el Colegio de Medicina Interna y el Consejo Mexicano de Medicina Interna (CMIM) se han dado a la tarea de hacer atractivo al médico internista mantenerse activo y participar en actividades académicas de interés no sólo para los internistas generales, sino también para los especialistas, al crear convenios con diferentes asociaciones y colegios médicos para que participen en los congresos médicos y tratar de que en los mismos participen no sólo como asistentes, sino como profesores, internistas y especialistas de todo el país.

Asimismo, el CMIM trata de retomar el carácter familiar e integrativo en sus actividades, donde la participación de los familiares y acompañantes es de gran relevancia, lo que permitirá alcanzar el equilibrio entre actividades académicas para los colegiados y programas específicos e independientes para sus acompañantes y familiares.

El CMIM también ofrece descuentos en librerías, ópticas, laboratorios de análisis clínicos y otros servicios que darán un valor agregado a la membresía. Lo anterior incluye un seguro de vida y discapacidad, sin costo para los colegiados vigentes.

A su vez, el Consejo Mexicano de Medicina Interna, con el fin de facilitar la recertificación, se ha dado a la tarea de desplazarse a las diferentes ciudades de nuestro país para calificar en el lugar los currícula mediante puntaje o realizar el examen del Consejo en siete sedes (Culiacán, Guadalajara, León, Mérida, Monterrey y Puebla, además de la Ciudad de México), para evitar que los médicos deban desplazarse a la Ciudad de México para obtener el certificado.

Con acciones como éstas creemos que la certificación y la vigencia de certificación (recertificación) en el área de Medicina interna general volverán a ser atractivas para muchos especialistas. Esta labor deberá mantenerse a lo largo del tiempo para atraer y retener a estos colegas.

Esperamos que con estas acciones y otras que se realizarán a lo largo del año y que se darán a conocer, los internistas puedan regresar a casa.



Senovital®

Control a largo plazo

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

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



Indicaciones:

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

zinolox 4G®

Moxifloxacin

LA QUINOLONA DE MAYOR ESPECTRO

ES EFICAZ CONTRA BACTERIAS RESISTENTES A β -LACTÁMICOS

CÓMODA POSOLOGÍA DE UNA TOMA AL DÍA¹

LA QUINOLONA CON MAYOR ESPECTRO DE ACCIÓN FRENTE A ATÍPICAS Y GRAMPOSITIVAS¹

SIN RESISTENCIA CRUZADA A OTROS ANTIBIÓTICOS



1. Comisión de farmacia y terapéutica, selección de medicamentos. Enero 2012, Dra. E. Romá Sánchez

ZINOLOX 4G: Tabletas. Moxifloxacin. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN Cada Tableta contiene: Clorhidrato de Moxifloxacin Equivalente a 400 mg de Moxifloxacin Equivalente, c.s.a. 1 habilla. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS** Moxifloxacin tabletas está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones: Neumonía de diferentes etiologías bacterianas adquirida en la comunidad; ¹Infección aguda bacteriana; ¹Embarazo de bronquitis crónica; ¹Infecciones intrabdominales complicadas (incluyendo infecciones primarias como abscesos); ¹Endocarditis infecciosa (para ¹por ejemplo infecciones del tracto genital femenino superior, incluyendo colíngitis y endometritis); ¹El Streptococcus pneumoniae (MRSA-resistente), incluye aislamiento resistente a penicilina) y algunas cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación; ¹osteomielitis (por ejemplo, osteomielitis); ¹osteorritis (por ejemplo, osteorritis); ¹osteorritis (por ejemplo, osteorritis); ¹osteorritis (por ejemplo, osteorritis); ¹osteorritis (por ejemplo, osteorritis). **CONTRAINDICACIONES** Moxifloxacin está contraindicada en caso de hipersensibilidad conocida a moxifloxacin o a otros quinolonas y/o a cualquier componente de la formulación. Asimismo, su uso está contraindicado en el embarazo y lactancia y en menores de 18 años. **PRECAUCIONES GENERALES** Moxifloxacin, al igual que otros quinolonas, ha demostrado prolongar el intervalo QTc del electrocardiograma. Moxifloxacin debe utilizarse en pacientes con síndrome congénito o adquirido de prolongación del QTc y en pacientes con hipocalcemia a baja medicación concomitante que prolongue el intervalo QTc (antipsicóticos de dosis alta y/o) en el caso de valor riesgo-beneficio, la responsabilidad en la decisión será médica y deberá utilizarse con precaución. Un efecto aditivo de moxifloxacin y otros fármacos que prolongan el intervalo QTc, como cisaprida, eritromicina, antipsicóticos y antiarrítmicos, no puede excluirse; por lo tanto, moxifloxacin debe utilizarse con precaución cuando se administra junto con éstos. Moxifloxacin debe utilizarse con precaución en pacientes con condiciones preexistentes, como bradicardia significativa o laquimia miocárdica aguda; Debido a que la magnitud de la prolongación del QTc puede aumentar con concentraciones mayores del fármaco, no se debe exceder la dosis recomendada. La prolongación del intervalo QTc puede conducir a aumento del riesgo de arritmias ventriculares. La prolongación del intervalo QTc puede conducir a aumento del riesgo de arritmias ventriculares. En estudios clínicos se ha observado baja incidencia de reacciones en el sistema nervioso central. Sin embargo, los pacientes deben ser advertidos para observar sus reacciones entre de menor a mayor intensidad. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA** Embarazo: No se ha establecido la seguridad del uso de moxifloxacin en mujeres embarazadas. En algunos casos que han recibido quinolonas se han descrito daños articulares reversibles, sin embargo, este efecto no se ha reportado en seres humanos de descendencia. Por lo tanto, está contraindicada el uso de moxifloxacin durante el embarazo. Lactancia: Al igual que con otros quinolonas, moxifloxacin ha demostrado estar relacionada a lesiones en el cartilago de las articulaciones que soportan peso de animales inmaduros. No existen datos disponibles sobre su uso durante la lactancia. Por lo tanto, el uso de moxifloxacin en mujeres en periodo de lactancia está contraindicado. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS** Se listan a continuación las reacciones adversas basadas en todos los estudios clínicos de moxifloxacin 400 mg (oral) clasificados por los categorías de frecuencia CIOMS III (letal n = 12.984, incluyendo n = 2.535 para estudios de terapia secuencial; status: diciembre 2005). Las reacciones adversas y secundarias enlistadas con el término "común" fueron observadas con una frecuencia inferior al 5% con excepción de náuseas y diarrea. Listado según frecuencias de presentación: Común: frecuencia 1% a < 10%; Infecciones e infecciones: reacciones de moxifloxacin; 400 mg (oral) clasificados por los categorías de frecuencia CIOMS III (letal n = 12.984, incluyendo n = 2.535 para estudios de terapia secuencial; status: diciembre 2005). Las reacciones adversas y secundarias enlistadas con el término "común" fueron observadas con una frecuencia inferior al 5% con excepción de náuseas y diarrea. Listado según frecuencias de presentación: Común: frecuencia 1% a < 10%; Infecciones e infecciones: reacciones de moxifloxacin; 400 mg (oral) clasificados por los categorías de frecuencia CIOMS III (letal n = 12.984, incluyendo n = 2.535 para estudios de terapia secuencial; status: diciembre 2005). Las reacciones adversas y secundarias enlistadas con el término "común" fueron observadas con una frecuencia inferior al 5% con excepción de náuseas y diarrea. Listado según frecuencias de presentación: Común: frecuencia 1% a < 10%; Infecciones e infecciones: reacciones de moxifloxacin; 400 mg (oral) clasificados por los categorías de frecuencia CIOMS III (letal n = 12.984, incluyendo n = 2.535 para estudios de terapia secuencial; status: diciembre 2005). **Sistema gastrointestinal:** náuseas, vómitos, dolor gastrointestinal y/o abdominal, diarrea. **Trastornos hepato biliares:** incremento de los valores de las transaminasas. **Sistema nervioso central:** cefalea y mareo. **Sistema cardiovascular:** prolongación del intervalo QTc en pacientes con hipocalcemia. **Poco común:** frecuencia 0.1% a < 1.0%; Tracto gastrointestinal: anorexia, constipación, dispepsia, flatulencia, gastroentero (excepto gastroentero erosivo), incremento de la amilasa. **Trastornos hepato biliares:** alteración de los pruebas de funcionamiento hepático, incluyendo incremento de deshidrogenasa láctica (DHL), bilirrubina, gamma glutamil transferasa (GGT), incremento de la fosfatasa alcalina (FA). **Sistema nervioso central:** parestesias, disestesias, alteración del sentido del gusto (inclusa en casos muy raras agusia); confusión y desorientación, trastorno del sueño, temblores, vértigo, somnolencia. **Trastornos psiquiátricos:** reacciones de ansiedad, hipersensibilidad psicógena/psicógeno, depresión, prolongación del intervalo QTc, palpitaciones, taquicardia, vasodilatación; Reacciones generales: malestar general, dolor inespecífico, disidrosis; Sistema linfático y hematológico: anemia, leucopenia(s), neutropenia, trombocitopenia, tromboticopenia, prolongación del tiempo de protrombina, incremento del INR (Índice Normalizado Internacional); Sistema inmunológico: reacciones alérgicas, prurito, rash, urticaria; Sistema musculoesquelético: hinchazón y/o dolor en la articulación, artralgia; Trastornos nutricionales y del metabolismo: dislipidemia; Sistema urinario y renal: deshidratación (relacionado a diarrea o a ingesta insuficiente de líquidos); Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: disnea (incluyendo condición asmática); Trastornos oculares: infecciones visuales (especialmente en vías del SNC); Raras: frecuencia 0.01% a < 0.1%; Tracto gastrointestinal: distagia, estreñimiento, colitis asociada a antibióticos (en casos muy raras relacionados con condiciones que ponen en riesgo la vida); Trastornos hepato biliares: ictericia, hepatitis (principalmente colestática). **Sistema nervioso central:** hipotensión; trastornos oftálmicos (incluyendo anisocoria), sueño anormal, alteraciones en la coordinación (incluyendo alteración en la marcha espontánea de pie y/o vértigo, en casos muy raras pudieran ocasionar lesiones por caídas espontáneas, especialmente en adultos mayores), depresión (en casos muy raras con autolesiones); Infecciones: Sistema cardiovascular: taquicardia ventricular, síncope, hipertensión; Infección: Sistema linfático y hematológico: mieloma múltiple de transición; Sistema inmunológico: reacción mediadora (anafilaxia); Trastornos hepato biliares: hinchazón y/o dolor en la articulación, artralgia; Trastornos nutricionales y del metabolismo: dislipidemia; Trastornos nutricionales y del metabolismo: dislipidemia; Trastornos nutricionales y del metabolismo: dislipidemia; Trastornos nutricionales y del metabolismo: dislipidemia; Trastornos nutricionales y del metabolismo: dislipidemia; Trastornos nutricionales y del metabolismo: dislipidemia. **Trastornos de la piel y tejido blando:** eritema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (que amenaza potencialmente la vida); Sistema musculoesquelético: tenosinovitis y/o: ruptura tendinosa; artritis; alteraciones en la marcha (causada por sistemas musculares, tendinosos o articulares). Efectos adversos con mayor frecuencia en los pacientes con terapia secuencial oral. Común: incremento de gamma glutamil transferasa (GGT). Poco común: Toxicidades hepáticas, hipotensión, edema, colitis asociada a antibióticos (en casos muy raras asociada a complicaciones que ponen en riesgo la vida), convulsiones de diferentes manifestaciones clínicas (incluyendo convulsiones tipo gran mal), alucinaciones, deterioro de la función renal e insuficiencia renal (debido a deshidratación especialmente en adultos mayores con nefropatía preexistente). **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO** La administración concomitante de Moxifloxacin Tabletas y antibióticos, compuestos minerales y/o multiminerales puede reducir la absorción de moxifloxacin después de la administración oral debido a la formación de complejos quelatos con los cationes multivalentes en estas preparaciones. Esto puede conducir a concentraciones considerablemente menores a las deseadas. Por lo tanto, los antibióticos, los mineralvitales y otras preparaciones que contienen hierro o zinc, deben administrarse por lo menos, 4 horas antes o 2 horas después de la administración oral de Moxifloxacin Tabletas. Las siguientes interacciones clínicamente relevantes con moxifloxacin: Atenolol, paracetamol, suplementos de calcio, hidralina, anticonvulsivos epilépticos, glibenclamida, tirozina, digoxina, morfina, probenecid. Para la indicación concomitante con estos fármacos es necesario el ajuste de dosis. De acuerdo con los datos in vitro, moxifloxacin no interfiere con los subtipos IA2 de las enzimas del citocromo P450. Se han reportado casos aislados de alteraciones del INR (Índice Normalizado Internacional) con aumento de la actividad anticoagulante en pacientes que reciben anticoagulantes orales concomitantemente con diversos antibióticos, incluyendo moxifloxacin. Aunque no se ha demostrado una interacción entre moxifloxacin y warfarina en los estudios clínicos de farmacocinética, el tiempo de protrombina y otros parámetros de coagulación. Debe monitorizarse el INR, de ser necesario, debe ajustarse la dosis del anticoagulante a criterio del médico tratante. La farmacocinética de digoxina no es significativamente influenciada por moxifloxacin y viceversa. Después de la deshidratación seguida en voluntarios sanos, moxifloxacin aumenta la Clearance de digoxina en aproximadamente 30% en estado estable. Sin efecto al ASK a niveles crónicos. La farmacocinética de etinostat no es significativamente influenciada por moxifloxacin. Después de la administración única en voluntarios sanos, el ASK incrementa considerablemente AS y los concentraciones por debajo de 10%. La administración concomitante de carbón activado y 400 mg de moxifloxacin oral reduce la biodisponibilidad sistémica del fármaco en más de 80% al reducir la absorción in vivo. La administración de carbón activado en la fase temprana de absorción previene el aumento posterior de la exposición sistémica en casos de sobredosis. La absorción de moxifloxacin no sufre por el consumo de alimentos (incluyendo productos lácteos). Moxifloxacin Tabletts puede ser ingerido independientemente de las horas de comida. No se han observado interacciones relevantes entre moxifloxacin y glibenclamida, anticonvulsivos epilépticos, probenecid, tirozina y la administración parenteral de morfina. **PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD** No existe evidencia de genotoxicidad, mutagenicidad. En estudios en animales, moxifloxacin no ha mostrado potencial carcinogénico. **DOSES Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN** La dosis habitual de Moxifloxacin es de 400 mg (por vía oral) cada 24 horas. La duración del tratamiento depende de la severidad de la infección y la respuesta clínica. Las siguientes recomendaciones generales para el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores como en otros procesos pueden ser de utilidad:

	Tabletas Duración del Tratamiento	Solución Inyectable ¹ Duración del tratamiento
Neumonía adquirida en la comunidad	10 días	7-14 días
Rinosinusitis aguda bacteriana	7 días	7 días
Aspiración de bronquitis crónica	6 días	7 días
Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos	7 días	7 días

Forma de administración: Las tabletas de moxifloxacin deberán ser ingeridas con suficiente líquido y pueden ser tomadas independientemente o con comida. Pacientes adultos mayores: No se requiere ajuste de dosis. Niños: No se ha establecido la eficacia y seguridad de moxifloxacin en niños y adolescentes. Insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Virus Proteínas generales sin relación al uso en pacientes con Child-Pugh (C) Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis (incluyendo exposición de creatinina < 30 ml/min (1.73 m²), con un aquellos pacientes en diálisis crónica, como hemodiálisis o diálisis peritoneal) en pacientes ambulatorios. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: Se dispone de paños de atenuación de la sobredosis. La administración concomitante de carbón activado y 400 mg de moxifloxacin oral reduce la biodisponibilidad sistémica del fármaco en más de 80% al reducir la absorción in vivo. La administración de carbón activado en la fase temprana de absorción previene el aumento posterior de la exposición sistémica en casos de sobredosis. La absorción de moxifloxacin no sufre por el consumo de alimentos (incluyendo productos lácteos). Moxifloxacin Tabletts puede ser ingerido independientemente de las horas de comida. No se han observado interacciones relevantes entre moxifloxacin y glibenclamida, anticonvulsivos epilépticos, probenecid, tirozina y la administración parenteral de morfina. **PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD** No existe evidencia de genotoxicidad, mutagenicidad. En estudios en animales, moxifloxacin no ha mostrado potencial carcinogénico. **DOSES Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN** La dosis habitual de Moxifloxacin es de 400 mg (por vía oral) cada 24 horas. La duración del tratamiento depende de la severidad de la infección y la respuesta clínica. Las siguientes recomendaciones generales para el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores como en otros procesos pueden ser de utilidad:



Prevalencia del síndrome de intestino irritable en pacientes con antecedente de colecistectomía. ¿Existe alguna asociación?

Neuroflax
Stodum
Vontrol®

Amieva-Balmori M¹, Azamar-Jácome AA¹, Rojas-Carrera SI², Cano-Contreras AD¹, Remes-Troche JM¹

Resumen

ANTECEDENTES: incluso una tercera parte de los pacientes colecistectomizados padecen síntomas como dolor abdominal, flatulencias y diarrea. Aunque existe controversia respecto a que esto es consecuencia de malabsorción de sales biliares, el riesgo de padecer síndrome de intestino irritable poscolecistectomía es 2.2 veces mayor que en la población general.

OBJETIVO: evaluar la prevalencia de síndrome de intestino irritable y sus subtipos (de acuerdo con los criterios de Roma III) en un grupo de pacientes con antecedente de colecistectomía, en comparación con un grupo control.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio observacional, comparativo, transversal y retrospectivo, en el que se encuestaron pacientes de los que se valoraron datos sociodemográficos, antecedente de colecistectomía y síntomas compatibles con síndrome de intestino irritable.

RESULTADOS: se incluyeron 345 pacientes (251 mujeres y 94 hombres, edad promedio de 45.5±15.3 años). Se distribuyeron en dos grupos: grupo 1 (n=77), sujetos con antecedente de colecistectomía o enfermedad biliar, y grupo 2 (n=268), sujetos control. La prevalencia de síndrome de intestino irritable fue de 54% en el grupo 1 y de 23% en el grupo 2 (p menor de 0.001, RM 3.67, IC 95% de 2.64-5.24). Los sujetos del grupo 1 tuvieron mayor frecuencia del subtipo síndrome de intestino irritable con diarrea (36 vs 15%, p=0.01, OR 2.9, IC 95% de 2.34-4.47) y tuvieron evacuaciones de menor consistencia (p=0.001).

CONCLUSIONES: en nuestro estudio, la prevalencia del síndrome de intestino irritable en pacientes colecistectomizados fue 3.6 veces mayor que el grupo control; el subtipo síndrome de intestino irritable con diarrea fue el más prevalente.

PALABRAS CLAVE: intestino irritable, colecistectomía, malabsorción, sales biliares.

¹ Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal. Instituto de Investigaciones Médico Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, Veracruz.

² Hospital de Alta Especialidad, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Veracruz.

Recibido: 2 de septiembre 2015

Aceptado: enero 2016

Correspondencia

Dr. José María Remes Troche
Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal
Instituto de Investigaciones Médico Biológicas
Iturbide s/n
91400, Veracruz, Veracruz, México
jose.remes.troche@gmail.com
joremes@uv.mx

Este artículo debe citarse como

Amieva-Balmori M, Azamar-Jácome AA, Rojas-Carrera SI, Cano-Contreras AD, Remes-Troche JM. Prevalencia del síndrome de intestino irritable en pacientes con antecedente de colecistectomía. ¿Existe alguna asociación? Med Int Méx. 2016 mar;32(2):161-168.

Med Int Méx. 2016 March;32(2):161-168.

sanfer®

Prevalence of irritable bowel syndrome in cholecystectomized patients. Is there any association?

Amieva-Balmori M¹, Azamar-Jácome AA¹, Rojas-Carrera SI², Cano-Contreras AD¹, Remes-Troche JM¹

Abstract

BACKGROUND: Up to one third of cholecystectomized patients develop new symptoms after surgery, such as abdominal pain, flatulence and diarrhea. There is controversy about this is a result of bile salt absorption. The risk to develop irritable bowel syndrome (IBS) after cholecystectomy is 2.2 times higher than in general population.

OBJECTIVE: To evaluate the prevalence of IBS and its subtypes (according to Rome III criteria) in a group of patients with a history of cholecystectomy compared with a control group.

MATERIAL AND METHOD: An observational, comparative, cross-sectional and retrospective study in which patients were assessed about sociodemographic data, history of cholecystectomy and symptoms consistent with IBS according to Rome III criteria.

RESULTS: 345 patients (251 women and 94 men, mean age 45.5±15.3 years) were distributed into two groups: group 1 (n=77), subjects with a history of cholecystectomy or biliary disease, and group 2 (n=268) control subjects. The prevalence of IBS was 54% in group 1 and 23% in group 2 (p<0.001, OR 3.67, 95% CI 2.64-5.24). Subjects in group 1 had higher frequency of IBS-D subtype (36% vs 15%, p=0.01, OR 2.9, 95% CI 2.34-4.47) and showed more loose stools (p=0.001).

CONCLUSIONS: In our study, the prevalence of IBS in cholecystectomy patients was 3.6 times higher than in control group, the IBS-D subtype was the most prevalent.

KEYWORDS: irritable bowel; cholecystectomy; malabsorption; biliary salts

¹ Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal. Instituto de Investigaciones Médico Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, Veracruz.

² Hospital de Alta Especialidad, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Veracruz.

Correspondence

Dr. José María Remes Troche
Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal
Instituto de Investigaciones Médico Biológicas
Iturbide s/n
91400, Veracruz, Veracruz, México
jose.remes.troche@gmail.com
joremes@uv.mx

ANTECEDENTES

El síndrome de intestino irritable es un padecimiento que afecta a 10-20% de la población adulta en todo el mundo;¹⁻³ representa una de las primeras causas de consulta en medicina general

(12%) y gastroenterológica (38%).⁴ Debido a la cronicidad de los síntomas y su alto efecto en la calidad de vida, los costos directos e indirectos (baja productividad) son de importancia a considerar.⁵ Entre 5 y 22% de la población adulta occidental tiene litiasis vesicular y aunque sólo



Neuroflax® Stadium Vontrol®

13 a 22% de los pacientes tendrá síntomas recurrentes durante su vida (colecistitis cónica litiásica), la colecistectomía se ha vuelto uno de los procedimientos quirúrgicos que con más frecuencia se realizan en todo el mundo.⁶

El síndrome de intestino irritable y la colecistitis crónica litiásica son entidades sumamente prevalentes que, además, comparten características epidemiológicas similares porque ambas afectan con mayor frecuencia a la población femenina entre 30 y 60 años de edad.⁷

En la actualidad, el síndrome de intestino irritable se conceptualiza como una enfermedad compleja con múltiples alteraciones fisiopatológicas, en las que la hipersensibilidad visceral y los trastornos de la motilidad gastrointestinal predominan;⁸ pero además existen otros factores determinantes, como la disbiosis,⁹ el sobrecrecimiento bacteriano,¹⁰ la inflamación de bajo grado e incluso, las alteraciones psicosociales. Hace poco la malabsorción de ácidos biliares, que es el resultado de la disregulación del reciclado enterohepático de los ácidos biliares y de la producción de los ácidos biliares,¹¹ se propuso como un mecanismo asociado con síndrome de intestino irritable en el que predomina la diarrea.

Aunque la colecistectomía es el tratamiento de elección de la colecistitis litiásica, hasta una tercera parte de los pacientes padece el síndrome poscolecistectomía, caracterizado por dolor abdominal, flatulencias y síntomas dispépticos.¹²⁻¹⁵ Incluso 12% puede padecer diarrea poscolecistectomía como consecuencia de la malabsorción de ácidos biliares¹⁶ y en aproximadamente la mitad de los pacientes se han observado cambios en los hábitos intestinales, caracterizados por incremento en la frecuencia de la defecación y menor consistencia de las heces.¹⁷ En un estudio realizado en la Clínica Mayo se demostró que los pacientes colecistectomizados tienen un riesgo 2.2 veces mayor (IC 95%, $p=0.03$) de padecer

síndrome de intestino irritable que los no colecistectomizados.¹⁸ Debido a que la excreción de ácidos biliares se ha encontrado incrementada en la mayoría de los pacientes posoperados de colecistectomía, esto pudiera ser un factor asociado con el síndrome de intestino irritable poscolecistectomía.

El objetivo de este estudio fue evaluar la prevalencia de síndrome de intestino irritable y sus subtipos, de acuerdo con los criterios de Roma III,¹⁹ en un grupo de pacientes con antecedente de colecistectomía, en comparación con un grupo control.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, comparativo y transversal, efectuado en sujetos que acudieron a la consulta de Gastroenterología o Cirugía del Instituto de Investigaciones Médico Biológicas de la Universidad Veracruzana y el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), del 1 de junio al 30 de noviembre de 2011. Este estudio fue aprobado por el comité de ética e investigaciones de la institución.

Previo consentimiento informado, se invitó a participar de manera voluntaria a todos los sujetos mayores de 18 años que se evaluaron mediante hoja de recolección de datos, en la que se documentó el género, edad, ocupación, escolaridad, antecedente de colecistectomía y tiempo de evolución, antecedente de cirugía pélvica y de cirugía abdominal; y mediante el cuestionario modular Roma III, versión validada en español para el diagnóstico de síndrome de intestino irritable y datos de alarma.

Se consideraron dos grupos; el grupo 1 lo integraron los sujetos con antecedente de colecistectomía por padecer colecistitis crónica litiásica y que el procedimiento se hubiera realizado al menos dos años atrás, y el grupo



2, considerado el grupo control, incluyó pacientes sin antecedentes de colecistectomía ni enfermedad biliar que acudieran a la consulta por padecer síntomas digestivos. Se excluyeron de ambos grupos los pacientes con evidencia de úlcera péptica, neoplasias malignas, cirrosis hepática, antecedente de colecistectomía por enfermedad biliar diferente a la litiásica o realizada en un periodo menor a dos años, infección por VIH, nefropatía, complicaciones crónicas de la diabetes mellitus o alteraciones psiquiátricas y mentales.

Cálculo del tamaño de la muestra

De acuerdo con el estudio publicado por la Clínica Mayo, en el que se encontró que los pacientes con antecedente de cirugía biliar tuvieron un riesgo relativo de 2.2 de padecer síndrome de intestino irritable, y de acuerdo con la prevalencia de este síndrome estimada en México (6-18%),² se calculó un tamaño de muestra de 80 sujetos por cada grupo para tener adecuada significación estadística (con intervalo de confianza de 95% y poder de estudio de 80%, tomando en cuenta 25% adicional de pérdidas).

Análisis estadístico

Las variables se analizaron de acuerdo con el tipo y distribución que guardaron entre sí. Las variables nominales y ordinales se presentan como frecuencias absolutas y relativas. Las variables numéricas, discretas o continuas, se presentan como promedio y desviación estándar cuando adoptaron distribución paramétrica; cuando adoptaron distribución no paramétrica se utilizó mediana, valor mínimo y máximo. Para la comparación de proporciones se utilizó la prueba de χ^2 . Los valores de p se calcularon con base en dos colas; un valor de p menor de 0.05 se consideró estadísticamente significativo. El análisis estadístico se hizo con el programa SPSS/PCV 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

RESULTADOS

Se incluyeron 345 pacientes (251 mujeres y 94 hombres, con edad promedio de 45.5 ± 15.3 años). En el grupo 1 (antecedente de colecistectomía) se incluyeron 77 sujetos, de los que 66 fueron mujeres y 11 hombres, con edad promedio de 51 ± 12.6 años. En este grupo el tiempo promedio desde que se había realizado la colecistectomía fue de 8.5 ± 7.7 años. En el grupo 2 (sujetos controles) se incluyeron 268 sujetos, 186 mujeres y 82 hombres, con edad promedio de 43.8 ± 15.6 años. Los pacientes del grupo 1 tuvieron mayor edad y fueron más mujeres, en comparación con el grupo 2 (Cuadro 1). No hubo diferencias en cuanto al estado civil y la ocupación en ambos grupos.

En el Cuadro 2 se muestra el tiempo de acudir a consulta médica y el motivo de la misma. De manera significativa, los pacientes con antecedente de colecistectomía refirieron acudir a la consulta médica por padecer con mayor frecuencia diarrea que el grupo control (19 vs 8%, $p=0.003$).

Cuadro 1. Características sociodemográficas en los grupos evaluados

Variable	Grupo 1 Poscolecis- tectomía (n=77)	Grupo 2 Control (n=268)	p
Edad	50.9±12.4	43.9±15.7	0.01
Mujeres, núm. (%)	60 (78)	171 (63)	0.02
Estado civil, núm. (%)			0.73
Casado/unión libre	58 (75)	187 (70)	
Soltero (a)	12 (16)	53 (20)	
Divorciado (a)	6 (8)	21 (8)	
Viudo (a)	1 (1)	7 (2)	
Ocupación			0.68
Ama de casa	46 (60)	174 (65)	
Empleado	16 (21)	51 (19)	
Desempleado	15 (19)	43 (16)	

* $p < 0.05$.

Neuroflax[®] Stadium[®] Vontrol[®]

Cuadro 2. Tiempo y motivo de atención médica en ambos grupos

Variable	Grupo 1 Poscolecis- tectomía (n=77)	Grupo 2 Control (n=268)	p
Tiempo de asistencia a consulta médica (años, promedio \pm DE)	6.5 \pm 3.2	5.2 \pm 3.7	0.23
Motivo de consulta, núm. (%)			
Dolor abdominal crónico	33 (43)	131 (49)	0.36
Estreñimiento	18 (23)	72 (27)	0.53
Diarrea	23 (29)	32 (8)	0.001
Síntomas dispépticos	25 (33)	83 (31)	0.80
Síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico	21 (27)	102 (38)	0.08
Vigilancia posoperatoria	22 (29)	59 (22)	0.23
Escrutinio de cáncer gastrointestinal	2 (2)	8 (3)	0.85
Chequeo sistemático	5 (6)	2 (5)	0.56
Otros (no especificados)	2 (3)	3 (4)	0.42

La prevalencia de síndrome de intestino irritable, de acuerdo con los criterios de Roma III, fue de 54% en el grupo con antecedente de colecistectomía (n=42) vs 23% (n=61) del grupo control (p menor a 0.001, RM 3.67, IC 95% de 2.64-5.24, Figura 1). Como se muestra, los sujetos con antecedente de colecistectomía tuvieron mayor frecuencia del subtipo síndrome de intestino irritable con diarrea, en comparación con el grupo control (36 vs 15%, p=0.01, OR 2.9, IC 95% de 2.34-4.47, Figura 2). Asimismo, los sujetos del grupo 1 tuvieron evacuaciones de consistencia más blanda de acuerdo con la escala de Bristol (Bristol 5, 6 y 7), en comparación con los sujetos del grupo 2 (49 vs 14%, p<0.01, OR 4.02, IC 2.91-5.7, Figura 3).

De los sujetos con síndrome de intestino irritable poscolecistectomía, 62% (40) refirió haber iniciado con los síntomas después de la intervención quirúrgica, con tiempo de evolución promedio de 8 \pm 6.5 años. De los 23 pacientes que acudieron a consulta por diarrea, 15 tuvieron síndrome de

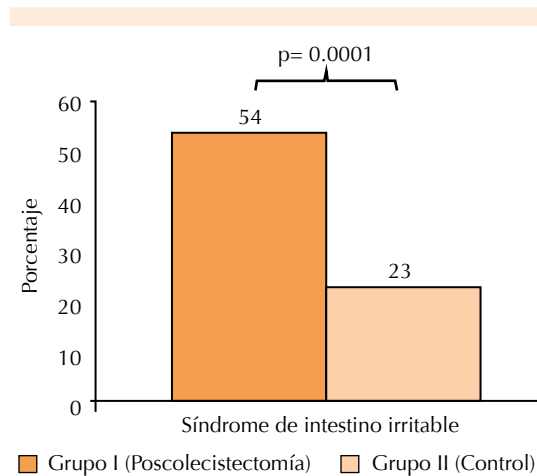


Figura 1. Prevalencia de síndrome de intestino irritable.

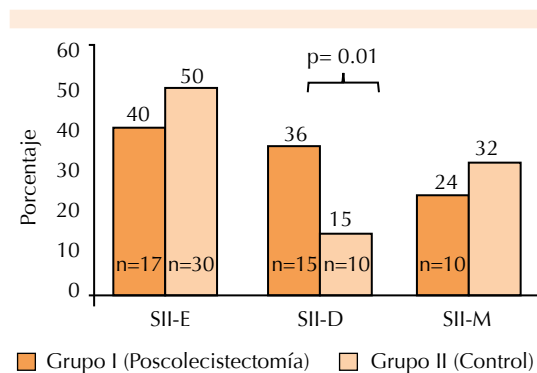


Figura 2. Distribución por subgrupos de síndrome de intestino irritable.

SII-E: síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento; SII-D: síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea; SII-M: síndrome de intestino irritable con patrón mixto.

intestino irritable con diarrea y los ocho restantes tuvieron criterios de diarrea funcional de acuerdo con los criterios de Roma III.

DISCUSIÓN

La colecistectomía es uno de los procedimientos quirúrgicos que más se realizan en todo el mun-

sanfer®

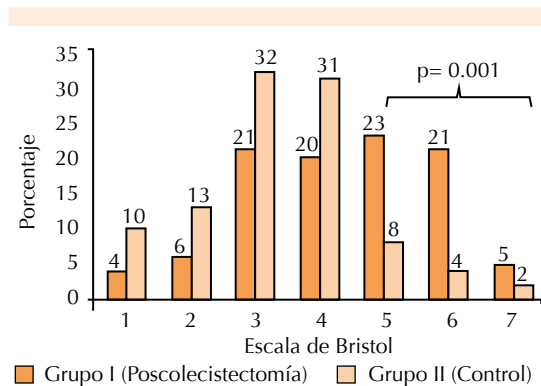


Figura 3. Comparación de la Escala de Bristol en ambos grupos.

do y, a pesar de ser un procedimiento seguro y efectivo, incluso en 50% de los casos pueden persistir o aparecer nuevos síntomas. En este estudio encontramos que los pacientes colecistectomizados tienen un riesgo 3.6 veces mayor de padecer síntomas compatibles con síndrome de intestino irritable. Si bien es un estudio transversal y puede haber sesgo de memoria, incluso 62% de los pacientes con síndrome de intestino irritable posterior a la colecistectomía refirió que los síntomas aparecieron después del procedimiento. Al igual que en el estudio de la Clínica Mayo, en el que los pacientes con enfermedad biliar tuvieron un riesgo 2.2 veces mayor de padecer síndrome de intestino irritable, el más frecuente fue el de predominio de diarrea.

El hecho de que los pacientes poscolectectomizados padezcan síntomas de síndrome de intestino irritable, con especial predominio de diarrea, puede deberse a la malabsorción de sales biliares o a que los síntomas formen parte del síndrome poscolectectomía. La malabsorción de sales biliares ha cobrado importancia en los últimos años como posible causa de síndrome de intestino irritable; por ejemplo, Wedlake y colaboradores reportaron que 10, 32 y 26% de los pacientes con diagnóstico previo de síndrome

de intestino irritable con predominio de diarrea tenían malabsorción de sales biliares severa, moderada y leve, respectivamente.²⁰ En este estudio, el grupo de pacientes colecistectomizados tuvo evacuaciones significativamente más blandas (5, 6 y 7 en la escala de Bristol), lo que se relaciona con tránsito intestinal acelerado, que en este caso pudiera deberse, en parte, a la malabsorción de sales biliares. Estos resultados también son similares al estudio de Hearing y colaboradores, en el que un grupo de mujeres con antecedente de colecistectomía tenían una percepción de menor estreñimiento y las evacuaciones diarreas se manifestaban con cierta frecuencia, aunque en la mayor parte de los casos no era grave.²¹ Otro hecho que puede apoyar la hipótesis de que la malabsorción de sales biliares es causante de la diarrea en sujetos colecistectomizados es el alivio de los síntomas con el tratamiento con colestiramina; tratamiento que algunas veces se recomienda contra el síndrome de intestino irritable con diarrea.^{22,23}

El síndrome poscolectectomía lo describieron Womack y Crider en 1947, quienes lo definieron como la existencia de “síntomas biliares” después de la extirpación de la vesícula biliar, con referencia a la persistencia o aparición de nuevas molestias en la vía biliar. En la actualidad este término engloba un grupo de manifestaciones “no biliares” que involucra a diversas estructuras del tubo digestivo e incluyen dolor abdominal, dispepsia, cólicos y diarrea, molestias características del síndrome de intestino irritable. Lamberts y colaboradores documentaron que la diarrea poscolectectomía puede afectar entre 26 y 86% de los casos, la intolerancia a los alimentos entre 17 y 43% y el dolor de abdomen superior, incluso a 33%. El síntoma *de novo* más común es la flatulencia, hasta en 62% de los casos, y los síntomas que menos persisten son el vómito y las náuseas.²⁴ En México, Ley-Marcial encontró que 19% de sus pacientes colecistectomizados padecían síndrome poscolectectomía, las



Neuroflax[®] Stadium[®] Vontrol[®]

principales molestias eran dispepsia, flatulencia, distensión abdominal y persistencia de dolor en el cuadrante superior derecho.²⁵

Al ser la colecistitis crónica litiásica y el síndrome de intestino irritable dos entidades con síntomas similares en una población de riesgo similar (mujeres entre la tercera y quinta décadas de la vida), también existen estudios que han explorado la asociación en sentido inverso. Múltiples estudios han establecido que los pacientes con síndrome de intestino irritable tienen mayor riesgo de ser intervenidos quirúrgicamente de manera innecesaria que los que no lo padecen, especialmente por colecistectomía.^{26,27} Por ejemplo, un estudio realizado en Londres por Kennedy y Jones reportó que 23% de las mujeres y 10.5% de los hombres sometidos a colecistectomía padecían en realidad síndrome de intestino irritable.²⁸ En otro estudio, Corazziari y colaboradores no encontraron diferencia en la incidencia de litiasis biliar en pacientes con síndrome de intestino irritable, comparados con aquéllos con dolor abdominal y tránsito intestinal normal; sin embargo, documentaron mayor incidencia de intervención por colecistectomía.²⁹

Si bien los resultados de nuestro estudio son interesantes al sugerir la asociación entre colecistectomía y síndrome de intestino irritable, debemos reconocer que se trata de un trabajo de tipo transversal y que en el momento de la encuesta los pacientes pudieron tener sesgo de memoria y de selección. Asimismo, nuestro grupo control fue el de sujetos que acudieron a consultas de especialidad, lo que también representa una población seleccionada sujeta a sesgos. Aunque no fue el objetivo del trabajo, hubiera sido interesante tener el diagnóstico final del motivo de consulta de los pacientes considerados controles. En un escenario idóneo la realización de pruebas para documentar malabsorción de sales biliares es recomendable, pero

estas pruebas son costosas y su disponibilidad es limitada, al menos en nuestro país.

CONCLUSIÓN

Mucho se ha especulado acerca de la asociación de riesgo entre el síndrome de intestino irritable y la colecistectomía, pero de acuerdo con nuestros resultados, es importante tener en cuenta el antecedente de colecistectomía en la aparición de síntomas compatibles con síndrome de intestino irritable, específicamente en el subtipo en el que predomina la diarrea. También es relevante el hecho de padecer síndrome de intestino irritable previo a la cirugía.

REFERENCIAS

1. Drossman DA, Corraziari E, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE. Functional bowel disorders. In: Rome III: The functional gastrointestinal disorders. Diagnosis, pathophysiology and treatment: A multinational consensus. 3rd ed. Virginia: McLean VA: Degnon Associates, 2006;487-555.
2. Remes-Troche JM, Amieva-Balmori M, Meixueiro A, Cantón P. Prevalence of irritable bowel syndrome in Mexico. A nationwide population based study using the ROMA III questionnaire. *Gastroenterology* 2014;146:535.
3. López-Colombo A, Bravo-González D, Corona-López A, Pérez-López ME, et al. First community-based study of functional gastrointestinal disorders (FGID) in Mexico using the Rome II modular questionnaire. *Gastroenterology* 2006;130:508.
4. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:2108-2131.
5. De Giorgio R, Barbara G, Stanghellini V, et al. Diagnosis and therapy of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:10-22.
6. Ferreres AR, Asbun HJ. Technical aspects of cholecystectomy. *Surg Clin North Am* 2014;94:427-454.
7. Heaton KW, Braddon FE, Mountford RA, Hughes AO, Emmett PM. Symptomatic and silent gall stones in the community. *Gut* 1991;32:316-320.
8. Barbara G, de Giorgio R, et al. New pathophysiological mechanisms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1-9.
9. Spiller RC. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003;124:1662-1671.
10. Lin HC. Small intestine bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA* 2004;292:852-858.



11. Barkun AN, Love J, Gould M, et al. Bile acid malabsorption in chronic diarrhea: pathophysiology and treatment. *Can J Gastroenterol* 2013;27:653-659.
12. Womack NA, Crider RL. The persistence of symptoms following cholecystectomy. *Ann Surg* 1947;126:31-55.
13. Fenster LF, Lonborg R, Thirlby RC, Traverso LW. What symptoms does cholecystectomy cure? Insights from an outcomes measurement project and review of the literature. *Am J Surg* 1995;169:533-538.
14. Bates T, Ebbs SR, Harrison M, A'Hern RP. Influence of cholecystectomy on symptoms. *Br J Surg* 1991;78:964-967.
15. Ure BM, Troidl H, Spangenberg W, et al. Long-term results after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1995;82:267-270.
16. Ros E, Zambon D. Postcholecystectomy symptoms. A prospective study of gall stone patients before and two years after surgery. *Gut* 1987;28:1500-1504.
17. Konsten J, Gouma DJ, von Meyenfeldt MF, et al. Long-term follow-up after open cholecystectomy. *Br J Surg* 1993;80:100-102.
18. McNally MA, Locke GR, Zinsmeister AR et al. Biliary events and an increased risk of new onset irritable bowel syndrome: a population-based cohort study. *Alim Pharmacol Ther* 2008;28:334-343.
19. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-1491.
20. Wedlake L, A'Her R, Russel D, Thomas K, et al. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Alimen Pharmacol Ther* 2009;30:707-717.
21. Hearing SD, Thomas LA, Heaton KW, Hunt L. Effect of cholecystectomy on bowel function: a prospective, controlled study. *Gut* 1999;45:889-894.
22. Breuer NF, Jaekel S, Dommès P, et al. Fecal bile acid excretion pattern in cholecystectomized patients. *Dig Dis Sci* 1986;31:953-960.
23. Castiglione F, Daniele B, Mazzacca G. Therapeutic strategy for the irritable bowel syndrome. *Ital J Gastroenterol* 1991;23:53-55.
24. Lamberts MP, Lugtenberg M, Rovers MM, et al. Persistent and de novo symptoms after cholecystectomy: a systematic review of cholecystectomy effectiveness. *Surg Endosc* 2013;27:709-718.
25. Ley Marcial LA. Incidencia de síndrome postcolecistectomía en el Hospital General de Zona No. 30, Iztacalco, IMSS. *Cir Gen* 2008;30:145.
26. Hasler WL, Schoenfeld P. Systematic review: abdominal and pelvic surgery in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:997-1005.
27. Prior A, Whorwell PJ. Gynaecological consultation in patients with the irritable bowel syndrome. *Gut* 1989;30:996-998.
28. Kennedy TM, Jones RH. Epidemiology of cholecystectomy and irritable bowel syndrome in a UK population. *Br J Surg* 2000;87:1658-1663.
29. Corazziari E, Attlili AF, Angeletti C, De Santis A. Gallstones, cholecystectomy and irritable bowel syndrome (IBS) MICOL population-based study. *Dig Liver Dis* 2008;40:944-950.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Hemorragia alveolar difusa: frecuencia, causa y desenlace

Rodríguez-Chagolla JM¹, Gutiérrez-Bernal J², García-Alcalá MC³, Estrada-Castro E², García-Nava M¹, Rivero-Navarro MÁ⁴, Meléndez-Mercado C⁵, Valdespino-Vázquez MY⁶, Mateos-Toledo H⁷

Neuroflax
Stadium
Vontrol®

Resumen

ANTECEDENTES: la hemorragia alveolar difusa es un síndrome clínico patológico que se caracteriza por la existencia de eritrocitos en el espacio alveolar; éstos son originados por el capilar pulmonar.

OBJETIVO: describir la frecuencia, causa y desenlace de la hemorragia alveolar difusa en el Centro Médico ISSEMyM Toluca, Estado de México.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio descriptivo y retrospectivo, basado en la revisión de expedientes clínicos de marzo de 2008 a marzo de 2013 para clasificar los casos de hemorragia alveolar difusa según los criterios vigentes.

RESULTADOS: se identificaron 15 casos de hemorragia alveolar difusa. Las causas principales fueron las enfermedades autoinmunitarias: 40% por lupus eritematoso sistémico y 40% por vasculitis asociada con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA); en el resto de los casos no pudo definirse el origen. El 46% de los pacientes ingresó a la unidad de terapia intensiva y requirió ventilación mecánica invasiva, con estancia media de 10 días y mortalidad de 20%.

CONCLUSIONES: las principales causas de la hemorragia alveolar difusa fueron las enfermedades autoinmunitarias (con la misma proporción lupus eritematoso sistémico y vasculitis asociada con ANCA); la mortalidad fue de 20%. La única asociación con muerte fue la necesidad de ventilación mecánica invasiva.

PALABRAS CLAVE: hemorragia alveolar difusa, enfermedades autoinmunitarias.

Med Int Méx. 2016 March;32(2):169-175.

Diffuse alveolar hemorrhage: frequency, cause and outcome.

Rodríguez-Chagolla JM¹, Gutiérrez-Bernal J², García-Alcalá MC³, Estrada-Castro E², García-Nava M¹, Rivero-Navarro MÁ⁴, Meléndez-Mercado C⁵, Valdespino-Vázquez MY⁶, Mateos-Toledo H⁷

Abstract

BACKGROUND: Diffuse alveolar hemorrhage (DAH) is a clinical pathological syndrome that describes the presence of erythrocytes in the alveolar space; these are originated from pulmonary capillarity.

¹ Médico residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.

³ Jefe del servicio de Medicina Interna.

⁴ Jefe del servicio de Geriátrica.

⁵ Jefe del servicio de Reumatología.

Centro Médico ISSEMyM, Toluca, Estado de México.

⁶ Médico residente de Nefropatología, Hospital General de México.

⁷ Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Jefe del pabellón de neumopatías intersticiales, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Recibido: 9 de septiembre 2015

Aceptado: enero 2016

Correspondencia

Dr. José Manuel Rodríguez Chagolla
jm182blink@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Rodríguez-Chagolla JM, Gutiérrez-Bernal J, García-Alcalá MC, Estrada-Castro E y col. Hemorragia alveolar difusa: frecuencia, causa y desenlace. Med Int Méx. 2016 mar;32(2):169-175.



OBJECTIVE: To describe the frequency, etiology and outcome of DAH in the ISSEMyM Hospital Center, Toluca, Mexico.

MATERIAL AND METHOD: A descriptive and retrospective study was done based on the review of medical records from March 2008 to March 2013 to classify the DAH cases according to current criterion.

RESULTS: Fifteen cases of DAH were identified. The main causes were autoimmune diseases: 40% lupus erythematosus (LES) and 40% ANCA's associated vasculitis (AAV); 46% of patients were admitted to intensive care unit, and they required invasive mechanical ventilation (IMV), with an average stay of ten days and mortality of 20%.

CONCLUSIONS: The main causes of DAH were autoimmune diseases (in the same proportion LES-AAV), showing a mortality of 20%. The only association with death was the IMV necessity.

KEYWORDS: diffuse alveolar hemorrhage; autoimmune diseases

¹ Médico residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.

³ Jefe del servicio de Medicina Interna.

⁴ Jefe del servicio de Geriatria.

⁵ Jefe del servicio de Reumatología.

Centro Médico ISSEMyM, Toluca, Estado de México.

⁶ Médico residente de Nefropatología, Hospital General de México.

⁷ Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Jefe del pabellón de neumopatías intersticiales, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Correspondence

Dr. José Manuel Rodríguez Chagolla
jm182blink@hotmail.com

ANTECEDENTES

La hemorragia alveolar difusa es un síndrome clínico patológico que se caracteriza por la existencia de eritrocitos en el espacio alveolar; éstos se originan por el capilar pulmonar. El primer registro de hemorragia alveolar difusa se atribuye a Virchow, quien describió un caso de hemosiderosis pulmonar idiopática en el siglo XIX.¹ El cuadro clínico típico se distingue por hemoptisis y anemia. Las imágenes de la radiografía muestran un llenado alveolar difuso en el tórax. El cuadro clínico concluye en insuficiencia respiratoria que puede ser grave. La ausencia de hemoptisis no excluye el diagnóstico de hemorragia alveolar difusa debido a que puede no manifestarse en 40% de los casos;² no obstante, el descenso en las concentraciones de hemoglobina de 2 g en 24 horas y de hematocrito es suficiente para el diagnóstico.

La hemorragia alveolar difusa es de difícil diagnóstico porque los síntomas son inespecíficos y la causa del síndrome es diversa;³ muestra de ello es que en la actualidad no existe un consenso

de criterios clínicos para determinar hemorragia alveolar difusa y la mayor parte de los centros clínicos utilizan una combinación de criterios sumados al contexto clínico apropiado.⁴ Esta situación es alarmante porque el retraso en el diagnóstico y tratamiento conduce a mortalidad hospitalaria de 20 a 50% de los casos.⁵

Para el diagnóstico oportuno, primero debe identificarse el origen de la hemorragia en la zona bronquial o en la vía aérea superior; por eso, es indispensable la broncoscopia. Ésta permite analizar el lavado bronquioalveolar para identificar causas infecciosas por medio de cultivos. Si se comprueba la presencia de hemosideróforos⁶ con tinciones como azul de Prusia o de Pearl, entonces puede confirmarse el diagnóstico de hemorragia alveolar difusa.⁷⁻⁹ La determinación de autoanticuerpos es necesaria para el diagnóstico de vasculitis primarias o causas autoinmunitarias. Asimismo, el estudio del sedimento urinario y las pruebas de función renal ayudan a identificar causas relacionadas con el síndrome riñón-pulmón.



Neuroflax® Stadium® Vontrol®

La biopsia pulmonar quirúrgica está indicada cuando no hay una causa específica y se busca confirmar la hemorragia alveolar difusa. La biopsia también ayuda a descartar enfermedades de origen infeccioso, capilaritis y otras causas no vasculíticas. Los patrones morfológicos son capilaritis alveolar, hemorragia pulmonar sin capilaritis y daño alveolar difuso.^{7,10,11} La biopsia renal está indicada cuando sobreviene el síndrome riñón-pulmón y ésta puede complementarse con pruebas de inmunofluorescencia (IgG, IgA, IgM, C3c, C1q, C4c, fibrinógeno) que permiten clasificar las enfermedades por complejos inmunitarios o pauciinmunitarios.⁸ Con frecuencia la biopsia transbronquial es insuficiente para el diagnóstico de hemorragia alveolar difusa.¹²

El tratamiento de la hemorragia alveolar difusa secundaria a autoinmunidad es la metilprednisolona en dosis altas e inmunosupresores (por ejemplo, ciclofosfamida). Estos últimos pueden prescribirse cuando los esteroides no son efectivos o cuando se tiene un diagnóstico específico, como la granulomatosis con poliangeítis. Cuando el síndrome de Goodpasture aparece, la plasmaféresis está indicada en hemorragia alveolar difusa. Se han propuesto otros tratamientos, como la inmunoglobulina endovenosa y el factor VII humano recombinante activado, pero sin mostrar un nivel de evidencia claro.^{13,14}

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo y retrospectivo en el que se revisaron todos los expedientes en los que había sospecha de hemorragia pulmonar al ingreso de los pacientes según los siguientes criterios:

Síntomas: tos, disnea, esputo, hemoptisis, dificultad respiratoria, fiebre y dolor torácico.

Bioquímicos: anemia (hombres: menor de 13 g/dL, mujeres: menor de 11 mg/dL) o descenso de hemoglobina de 2 gramos en 24 horas.

Radiológicos: infiltrados alveolares difusos bilaterales en radiografía de tórax o tomografía axial computada y lavado bronquioalveolar hemorrágico, o demostración de macrófagos con hemosiderina en citología.

Se excluyeron todos los casos en los que se concluyó un diagnóstico distinto al de hemorragia alveolar difusa durante el internamiento. Las principales limitaciones de este estudio son su diseño retrospectivo y el tamaño de la muestra.

La información recabada en los expedientes incluyó: edad, sexo, tabaquismo, enfermedad cardiovascular previa, enfermedad pulmonar previa, tos, disnea, expectoración, hemoptisis, dolor torácico, fatiga, fiebre, hemoglobina, plaquetas, leucocitos, creatinina, proteinuria, eritrocituria, estancia en la unidad de terapia intensiva, ventilación mecánica invasiva, defunción y egresos. Se analizaron los estudios radiológicos, el lavado bronquioalveolar positivo para hemorragia alveolar difusa y el resultado histopatológico.

El diagnóstico de lupus eritematoso sistémico se clasificó según los criterios EULAR 2012. En caso de serología positiva ANCA (MPO o PR3), se tomó en cuenta el diagnóstico de vasculitis y se clasificó según el consenso de Chapel-Hill 2012 (CHCC2012).

RESULTADOS

Se revisaron 31 expedientes en los que se había consignado hemorragia pulmonar. De los 31 expedientes, se diagnosticó hemorragia alveolar difusa en 15 pacientes, ocho hombres y siete mujeres, con media de edad de 45 ± 16 años. Seis pacientes se clasificaron con lupus eritematoso sistémico, otros seis se clasificaron con vasculitis asociada con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y de los tres restantes no se documentó la causa (Cuadro 1). El diagnóstico

**Cuadro 1.** Características demográficas y manifestación clínica de los pacientes con hemorragia alveolar difusa

Variables	Núm. (15)	Lupus eritematoso sistémico (n=6)	Granulomatosis con poliangeítis (n=3)	Poliangeítis microscópica (n=3)	Sin causa deminada (n=3)
Edad (años), media±DE	45±16	37±12	46±6	67±16	35±14
Masculino, núm. (%)	8 (53)	0	3 (100)	2 (66)	3 (100)
Tabaquismo, núm. (%)	8 (53)	3 (50)	2 (66)	1 (33)	2 (66)
Enfermedad cardiovascular previa, núm. (%)	2 (13)	1 (16)	1 (33)	0	0
Enfermedad respiratoria previa, núm. (%)	3 (20)	0	1 (33)	1 (33)	1 (33)
Tos, núm. (%)	12 (80)	4 (66)	3 (100)	3 (100)	3 (100)
Disnea, núm. (%)	14 (93)	6 (100)	2 (66)	3 (100)	3 (100)
Expectoración, núm. (%)	12 (80)	4 (66)	2 (66)	3 (100)	3 (100)
Hemoptisis, núm. (%)	12 (80)	4 (66)	2 (66)	3 (100)	3 (100)
Dolor torácico, núm. (%)	5 (33)	1 (16)	1 (33)	2 (66)	1 (33)
Fatiga, núm. (%)	7 (46)	2 (33)	2 (66)	2 (66)	1 (33)
Fiebre, núm. (%)	6 (40)	2 (33)	1 (33)	1 (33)	2 (66)

más frecuente en hombres fue la vasculitis asociada con ANCA (33%), mientras que en mujeres fue el lupus eritematoso sistémico (40%).

El 46% de los casos requirió internamiento en la unidad de terapia intensiva; la media de estancia fue de 10 días (4-36). El 47% de los casos requirió ventilación mecánica invasiva y la mortalidad fue de 20%: dos casos por lupus eritematoso sistémico y uno por vasculitis asociada con ANCA (Cuadro 2).

Los casos de lupus eritematoso sistémico ocurrieron a la edad promedio de 37±12 años. El 33% requirió ventilación mecánica invasiva y 50% ingresó a la unidad de cuidados intensivos

con estancia promedio de 6.5 días. Se registraron dos defunciones (33%) por esta causa (Cuadro 2).

Los casos de vasculitis asociada con ANCA se dividieron en poliangeítis microscópica (50%) y granulomatosis con poliangeítis (50%), con media de edad de 67±16 y 46±6 años, respectivamente. El 83% era del sexo masculino, del que 33% requirió manejo en la unidad de terapia intensiva y 17% ventilación mecánica invasiva, con estancia promedio de seis días en los casos de poliangeítis microscópica y de 36 días en pacientes con granulomatosis con poliangeítis. Se registró sólo una defunción en un paciente con granulomatosis con poliangeítis.

Cuadro 2. Hallazgos de laboratorio de los pacientes con hemorragia alveolar difusa al ingreso

Variables	Núm. (15)	Lupus eritema- toso sistémico (n=6)	Granulomatosis con poliangeítis (n=3)	Poliangeítis microscópica (n=3)	Sin causa determinada (n=3)
Hemoglobina (g/dL), media±DE	11±2	11±1	12±4	9±3	13±2
Leucocitos mediana (RI)	7.8 (6-10)	6.2 (6-7)	8 (7-12)	9 (8-10)	9 (8-12)
Plaquetas, mediana (RI)	224 (89-388)	130 (89-208)	257 (241-354)	357 (195-388)	277 (224-356)
Creatinina (mg/dL), mediana (RI)	0.90 (0.72-1.3)	0.8 (0.5-1.4)	0.9 (0.64-2.7)	4.07 (0.9-6.2)	0.82 (0.75-0.9)
Eritrocituria, núm. (%)	9 (60)	3 (50)	2 (66)	2 (66)	1 (33)

Neuroflax® Stadium® Vontrol®

Los síntomas más frecuentes fueron: tos (80%), disnea (93%), expectoración (80%), hemoptisis (80%), dolor torácico (33%), fatiga (47%) y fiebre (40%). Los resultados de laboratorio más importantes fueron: hemoglobina 11 ± 2 g/dL, leucocitos 7,800 células/ μ L (6,000-10,000), plaquetas 224,000 células/ μ L (89,000-38,800), creatinina 0.9 mg/dL (0.72-1.30 mg/dL) y eritrocituria (más de cinco células por campo) en 60% de los casos (Cuadro 3).

Se realizaron estudios de radiografía de tórax y tomografía axial computada en todos los casos. Los hallazgos más frecuentes fueron radioopacidades bilaterales difusas (Figura 1), así como imágenes de llenado alveolar difusas, áreas de vidrio esmerilado y consolidaciones bilaterales (Figura 2).

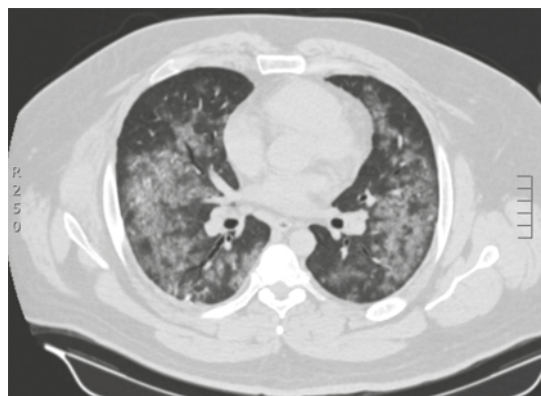


Figura 1. Tomografía axial computada de un paciente de 35 años de edad con hemorragia alveolar difusa, en la que se observan imágenes de llenado alveolar con distribución bilateral y difusa.

DISCUSIÓN

En nuestro centro hospitalario se documentaron 15 casos de pacientes con hemorragia alveolar difusa en un periodo de cinco años. Este resultado es similar al de Buendía-Roldán y colaboradores en 2010, quienes reportaron 17 casos de hemorragia alveolar difusa en un periodo de seis a siete años. En todo el mundo, el conjunto más grande de hemorragia alveolar difusa en un solo centro hospitalario es de 112 pacientes en un lapso de 29 años.¹ Estos resultados son consistentes con las series nacionales e internacionales descritas en número anual de casos de hemorragia alveolar difusa.

En general, la vasculitis asociada con ANCA es la principal causa de hemorragia alveolar difusa, con incidencia que alcanza 8 a 36%. Entre la vasculitis asociada con ANCA, la poliangeítis microscópica representa la causa más frecuente, seguida de granulomatosis con poliangeítis.^{4,15} Las enfermedades autoinmunitarias fueron la causa principal de hemorragia alveolar difusa en nuestra serie, este hecho coincide con las series locales¹ e internacionales.^{3,11,16} La descripción realizada por Buendía-Roldán y colaboradores en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias señala que la causa más frecuente fue vasculitis asociada con ANCA. Sin embargo, en

Cuadro 3. Evolución hospitalaria de los pacientes con hemorragia alveolar difusa

Variables	Núm. (15)	Lupus eritematoso sistémico (n=6)	Granulomatosis con poliangeítis (n=3)	Poliangeítis microscópica (n=3)	Sin causa determinada (n=3)
Unidad de cuidados intensivos (UCI), núm. (%)	7 (46)	3 (50)	1 (33)	2 (66)	1 (33)
Días en la unidad de cuidados intensivos	10 (4-36)	6.5	36	6	7
Ventilación mecánica invasiva, núm. (%)	7 (46)	2 (33)	1 (33)	2 (66)	2 (66)
Defunciones, núm. (%)	3 (20)	2 (33)	1 (33)	0	0
Mejoría, núm. (%)	12 (80)	4 (66)	2 (66)	3 (100)	3 (100)

sanfer®

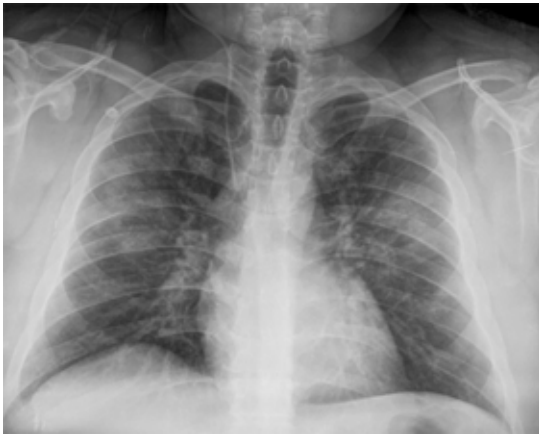


Figura 2. Telerradiografía de tórax de un paciente con hemorragia alveolar difusa en la que se observan imágenes radioopacas, bilaterales, difusas.

nuestra serie se observó una frecuencia elevada en los casos asociados con lupus eritematoso sistémico. Esta discrepancia puede explicarse por el hecho de que nuestros pacientes asistieron a un hospital de referencia general, mientras que los pacientes de Buendía-Roldán y colaboradores asistieron al INER, un centro especializado en padecimientos respiratorios.

En términos generales, la hemorragia alveolar difusa complica al lupus eritematoso sistémico en 5-9% de los pacientes hospitalizados, pero se ha observado que esta complicación es más frecuente en mujeres.^{17,18} En nuestro estudio, la totalidad de los pacientes con hemorragia alveolar difusa-lupus eritematoso sistémico eran del sexo femenino. Estos datos coinciden con los reportados en otras series de México, en las que se documenta una prevalencia de hemorragia alveolar difusa en mujeres, de 75 a 94%.¹⁷⁻¹⁹

Nuestros datos relacionados con la prevalencia no pueden compararse con estudios internacionales, porque se obtuvieron de poblaciones

seleccionadas, sin contemplar las causas generales. No obstante, al considerar la prevalencia de los casos documentados durante cinco años, los registros de vasculitis asociada con ANCA y lupus eritematoso sistémico son similares a lo descrito en las series internacionales.^{3,13,15}

La mortalidad general de los pacientes con hemorragia alveolar difusa es de 30 a 50%;^{1,18} en nuestro estudio, la mortalidad fue de 20% (tres casos), lo que resulta inferior a lo reportado en la bibliografía nacional e internacional. En pacientes diagnosticados con lupus eritematoso sistémico, la mortalidad global es de 50%.^{17,18} Una vez más, en nuestra serie, la mortalidad fue inferior (33%), aunque el lupus eritematoso sistémico fue la primera causa de muerte. Según la serie revisada de la vasculitis asociada con ANCA, la mortalidad es de 30%; en nuestro estudio ésta fue de 17%.

La menor mortalidad en nuestra serie puede explicarse por el tamaño de la muestra (es menor) y probablemente por un diagnóstico y tratamiento oportunos. Esto se afirma por tratarse de un centro de atención especializada de primer contacto, porque estas intervenciones tienen un efecto positivo en la evolución de los pacientes con hemorragia alveolar difusa.^{20,21}

La mitad de los pacientes con hemorragia alveolar difusa requirió ventilación mecánica invasiva y atención en cuidados intensivos. Todos los casos de defunción se admitieron a la unidad de terapia intensiva y requirieron ventilación mecánica invasiva. Estos datos, en conjunto con la severidad del índice APACHE II al ingreso y azotemia, son factores independientes, aunque asociados con la mortalidad.¹⁷ En el grupo de vasculitis asociada con ANCA la hemorragia alveolar difusa aumenta seis a ocho veces el riesgo relativo de mortalidad, por lo que es uno de los factores de predicción más fuertes de mortalidad temprana.^{22,23}



Neuroflax® Stadium® Vontrol®

CONCLUSIONES

La prevalencia de hemorragia alveolar difusa en nuestro centro es similar a lo descrito en la bibliografía nacional e internacional. La principal causa de la hemorragia alveolar difusa es la autoinmunidad relacionada con vasculitis asociada con ANCA y lupus eritematoso sistémico. La mortalidad es alta en todas las series revisadas, incluida la nuestra. Uno de los factores más importantes asociados con mortalidad es la necesidad de ventilación mecánica invasiva. Por último, se comprueba que el diagnóstico y tratamiento de la hemorragia alveolar difusa deben realizarse oportunamente para lograr un efecto positivo en la morbilidad y mortalidad.

REFERENCIAS

- Buendía-Roldán I, Navarro C, Rojas-Serrano J. Hemorragia alveolar difusa: causas y desenlaces en un instituto de tercer nivel. *Reumatol Clin* 2010;6:196-198.
- Ioachimescu OC, Stoller JK. Diffuse alveolar hemorrhage: diagnosing it and finding the cause. *Cleve Clin J Med* 2008;75:258, 260, 264-255.
- De Prost N, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: etiologies and prognosis revisited. *Respir Med* 2012;106:1021-1032.
- West Stephen, Arulkumar N, Ind PW, Pusey CD. Diffuse alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitis. *Intern Med* 2013;52:5-13.
- Benoit FL, Rulon CB, Theil GB, Doolan PD, Watten RH. Goodpasture's syndrome: a clinicopathologic entity. *Am J Med* 1964;37:424-444.
- Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:192-202.
- Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med* 2004;25:583-592.
- Gómez-Román JJ. Hemorragias alveolares difusas pulmonares. *Arch Bronconeumol* 2008;44:428-436.
- Corrin B, Nicholson A. Pathology of the lung. 3rd ed. Churchill Livingstone Elsevier, 2011;135-153.
- Lara AR, Frankel SK, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. In: *Interstitial lung disease*. Schwarz MI, King TE Jr (eds). 5th ed. Shelton: People's Medical Publishing House, 2011;805.
- Travis WD, Colby TV, Lombard C, Carpenter HA. A clinicopathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. *Am J Surg Pathol* 1990;14:1112-1125.
- Lara AR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest* 2010;137:1164-1171.
- Ioachimescu OC, et al. Diffuse alveolar hemorrhage: diagnosis it and finding the cause. *Cleve Clin J Med* 2008;75:258-280.
- Park MS. Diffuse alveolar hemorrhage. *Tuberc Respir Dis* 2013;74:151-162.
- Kostianovsky A, Hauser T, Pagnoux C, et al. Alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitides: 80 patients' features and prognostic factors. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:77-82.
- Schreiber J, Knolle J, Kachel R, Schück R. Differential diagnosis of diffuse pulmonary haemorrhage. *Pneumologie* 2006;60:347-354.
- Martínez-Martínez MU, Abud-Mendoza C. Predictors of mortality in diffuse alveolar haemorrhage associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011;20:568-574.
- Martínez-Martínez MU, Abud-Mendoza C. Diffuse alveolar hemorrhage in patients with systemic lupus erythematosus. Clinical manifestations, treatment, and prognosis. *Reumatol Clin* 2014;10:248-253.
- Barile LA, Jara LJ, Medina-Rodríguez F, García-Figueroa J, Miranda-Limon J. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:445-448.
- Sneller MC. Wegener's granulomatosis. *JAMA* 1995;273:1288-1291.
- Lynch JP, White E, Tazelaar H, et al. Wegener's granulomatosis: evolving concepts in treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2004;25:491-521.
- Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, Jennette JC, Falk RJ. Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:23-32.
- Haworth SJ, Savage CO, Carr D, Hughes JM, Rees AJ. Pulmonary haemorrhage complicating Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1775-1778.



Polifarmacia en pacientes con enfermedades hematológicas, no geriátricos, durante atención intrahospitalaria



Alvarado-Ibarra M, Aguilar-Luévano J, López-Hernández MA

Resumen

ANTECEDENTES: la polifarmacia es la administración de más medicamentos de los clínicamente necesarios; representa la administración innecesaria de fármacos. Es común en población geriátrica y los estudios realizados están limitados a estas edades con prescripción ambulatoria.

OBJETIVO: indagar la prevalencia de polifarmacia y medicación inapropiada (MI) en pacientes hospitalizados, no geriátricos, atendidos en el Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

PACIENTES Y MÉTODO: estudio prospectivo, observacional, descriptivo y transversal. Se incluyeron pacientes hospitalizados durante noviembre de 2014. Se recabaron los datos de enfermedad principal, comorbilidades, medicación inapropiada y potenciales interacciones medicamentosas. Se consideró polifarmacia a la administración de más de cinco medicamentos al día.

RESULTADOS: se incluyeron 72 pacientes. La edad media fue de 45 años. Las enfermedades principales fueron leucemia o linfoma en 45 pacientes (70%), mieloma múltiple en 10 (16%) y el resto padecía otras enfermedades (n=9, 14%). Se registraron comorbilidades en 23 pacientes (32%). La prevalencia de polifarmacia fue de 64 (89%). La media de fármacos administrados por paciente fue de 7. Se encontró medicación inapropiada en 77 fármacos, con predominio en pacientes con polifarmacia ($p=0.008$). Las variables asociadas con polifarmacia (p menor de 0.06) fueron: leucemia aguda o linfoma, cantidad de comorbilidades y neutropenia febril. La medicación inapropiada predominó en pacientes con polifarmacia (0.008). La duplicación de medicamentos ocurrió sólo en pacientes con polifarmacia, al igual que las interacciones potenciales, de las que predominaron las tipo C con 117 (81%).

CONCLUSIÓN: la prevalencia de polifarmacia, medicación inapropiada y duplicación de medicamentos es comparable a la descrita en población mayor de 65 años no hospitalizada y con enfermedad no exclusivamente hematológica.

PALABRAS CLAVE: polifarmacia, medicación inapropiada.

Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

Recibido: 26 de septiembre 2015

Aceptado: enero 2016

Correspondencia

Dra. Martha Alvarado Ibarra
Gerifalcos manzana 71, lote 860
54189, Tlalnepantla de Baz, Estado de México
normblasto@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Alvarado-Ibarra M, Aguilar-Luévano J, López-Hernández MA. Polifarmacia en pacientes con enfermedades hematológicas, no geriátricos, durante atención intrahospitalaria. Med Int Méx. 2016 mar;32(2):176-184.



Med Int Méx. 2016 March;32(2):176-184.



Polypharmacy in not geriatric patients with hematological diseases during intrahospitalary care.

Alvarado-Ibarra M, Aguilar-Luévano J, López-Hernández MA

Abstract

BACKGROUND: Polypharmacy (PF) is defined as the concomitant administration of multiple medications. It represents an unnecessary use of drugs. It is common in the geriatric population, and studies are limited to these ages with ambulatory prescription.

OBJECTIVE: To investigate the prevalence of PF and inappropriate medication (IM) in hospitalized and not nursing home patients at the Hematology Service of CMN 20 de Noviembre, Mexico City.

PATIENTS AND METHOD: A prospective, observational, descriptive and transversal study. We included patients hospitalized during November 2014. There were registered: disease, comorbidities, IM and potential drug interactions. PF was considered the administration of more than 5 medicines for day.

RESULTS: 72 patients were included. The average age was 45 years. Main illnesses were: leukemia or lymphoma (n=45, 70%), multiple myeloma (n=10, 16%) and the rest had other diseases (n=9, 14%); comorbidities were present in 23 patients (32%). The prevalence of PF was of 64 (89%). The average of drugs administered by patients was 7. IM: 77 drugs, with prevalence in patients with PF (p=0.008). Variables associated with PF (p<0.06) were: acute leukemia or lymphoma, comorbidities and febrile neutropenia. The IM was predominant in patients with PF (0.008). Duplication of medications was seen in patients with PF only, as well as potential interactions, type C, with 117, predominated (81%).

CONCLUSION: The prevalence of PF, IM and duplication of drugs is comparable to that described in geriatric population, non-hospitalized patients and with not exclusively hematological disease.

KEYWORDS: polypharmacy; inappropriate medication

Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

Correspondence

Dra. Martha Alvarado Ibarra
Gerifalcos manzana 71, lote 860
54189, Tlalnepantla de Baz, Estado de México
normoblasto@gmail.com

ANTECEDENTES

La polifarmacia tiene una diversidad de definiciones relativas al consumo de múltiples medicamentos, pero no existe una definición

estándar que se use de manera consistente.^{1,2} La más común se refiere a la administración de un gran número de medicamentos; otra insiste en la administración de medicamentos inapropiados que incrementa el riesgo de eventos adversos;



también existe el enfoque de relacionarla con el consumo inadvertido de más de un medicamento para tratar el mismo problema.³ Definiciones simples son: “la administración de más medicamentos de los que clínicamente están indicados, lo que representa un consumo innecesario de los fármacos”;² la definición común es “ingestión concomitante de cinco o más medicamentos”.³ Otro enfoque es relacionarla con medicación inapropiada.

La polifarmacia es común en la gente mayor, definida de manera convencional con edad superior a 65 años, y con frecuencia asociada con comorbilidades. En Estados Unidos, su prevalencia definida por Kaufman como cinco o más medicamentos en gente adulta es de 7%.⁴ En 2007 la gente mayor de 65 años representaba 16% de la población en el Reino Unido y consumía 43% de los recursos de los servicios de salud.⁵ En este país la cantidad promedio de medicamentos prescritos en pacientes con edad de 60 años o más se incrementó al doble, de 21.2 a 40.8 por persona, por año, en la década pasada.⁶ Se desconoce la prevalencia de polifarmacia en otros grupos de edad y en pacientes hospitalizados, porque los estudios se dirigen a población geriátrica y prescripción ambulatoria.

La medicación inapropiada puede definirse como “medicamentos o clase de medicamentos que deben evitarse porque son inefectivos o producen un riesgo innecesario y se dispone de una alternativa segura”.⁷ El término “prescripción inapropiada” se refiere al consumo de medicamentos que conllevan un peligro significativo de efectos adversos propios del fármaco o derivados de las prácticas de prescripción, como continuar la administración por más tiempo de lo necesario.⁸

La polifarmacia se asocia con efectos negativos en la salud, que incluyen reacciones adversas al medicamento⁹ o interacciones entre los fármacos

administrados. El riesgo de efectos adversos es de 13% con la administración de dos medicamentos; con cinco medicamentos se incrementa a 58%.¹⁰ Si se prescriben siete medicamentos o más, la incidencia se incrementa hasta 82%.¹¹ La cantidad de medicamentos prescritos predice el número de interacciones medicamentosas que pueden ocurrir. El escaso conocimiento de las causas de ciertas enfermedades ocasiona la prescripción de múltiples fármacos, por lo que es un factor de riesgo de polifarmacia combinada con medicación inapropiada.¹²

Es importante considerar si cada fármaco se prescribe de manera apropiada o no, de manera individualizada y en el contexto de toda la prescripción.¹³ Si la indicación es apropiada puede haber polifarmacia. Por tanto, ésta se refiere a la prescripción de varios fármacos ya sea de manera apropiada o inapropiada,¹⁴ lo que constituye un dilema en la práctica clínica y deben encontrarse mecanismos que definan si la polifarmacia es apropiada o no. La polifarmacia puede medirse con instrumentos validados o con pruebas de escrutinio que incluyan listas de medicamentos apropiados o no en gente mayor, según Beers y Fick, o por el Índice de Medicación Apropriada (MAI).¹⁵

La polifarmacia en pacientes con cáncer es frecuente. Un estudio de sujetos mayores de 65 años de edad, con quimioterapia y atendidos como pacientes externos, demostró que la polifarmacia era frecuente con cinco a nueve medicamentos e indicación inadecuada de 29%. Sin embargo, no se encontró asociación con mayor toxicidad de los antineoplásicos prescritos.¹⁶ No obstante, los resultados son variables; en otro estudio¹⁷ de pacientes comparables, la polifarmacia se encontró en 80% y la medicación inapropiada en 41%.

Existen análisis de polifarmacia dirigidos a enfermos con neoplasias hematológicas. En



una evaluación retrospectiva de 150 pacientes mayores de 60 años con leucemia aguda mieloblástica, que recibieron quimioterapia de inducción, la administración de más de cuatro medicamentos se asoció con mayor mortalidad en los siguientes 30 días y menos remisiones completas.¹⁸ La polifarmacia mostró influencia negativa en un grupo de 16 casos, con más de 60 años, que cursaron con leucemia crónica mieloide y recibieron imatinib; la mayor parte de las remisiones citogenéticas sucedieron en pacientes sin polifarmacia y menor cantidad de comorbilidades.¹⁹

Es evidente que el estudio de la polifarmacia se ha centrado en mayores de 65 años que reciben atención médica en la consulta externa. La geriatría es el área de la medicina que mayor interés ha mostrado en este problema. No abundan las publicaciones relativas a polifarmacia en la atención de pacientes hematológicos que, sin embargo, pueden ser objeto de esta práctica. En el Servicio de Hematología frecuentemente nos quedamos impresionados por la cantidad de medicamentos que reciben algunos enfermos de edad diversa y comorbilidades de intensidad y número variables. El propósito de este estudio es conocer la prevalencia de polifarmacia en nuestro servicio, de acuerdo con la cantidad de fármacos administrados, su correcta prescripción e identificar las potenciales interacciones medicamentosas en enfermos con enfermedad hematológica y atendidos en el área de hospitalización.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio prospectivo, transversal, observacional y descriptivo, en el que se incluyeron pacientes hospitalizados en el Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre durante noviembre de 2014. No se incluyeron los que recibían manejo paliativo.

A partir de su inclusión, los enfermos estuvieron en observación hasta su egreso. Los datos se tomaron de los expedientes clínicos y electrónicos. Se registraron la enfermedad principal, las comorbilidades y la cantidad y tipo de medicamentos administrados. Se incluyeron las siguientes variables adicionales: edad, sexo, infección, cantidad de fármacos con indicación correcta, dudosa o inapropiada, número y tipo de interacciones medicamentosas potenciales, tiempo de estancia y defunciones. Debido a que la mayoría de los enfermos atendidos en el servicio cursan con padecimientos malignos que requieren quimioterapia, factores estimulantes (por neutropenia) y antibióticos (por infección asociada), se consideró polifarmacia a la administración, diaria y concomitante de más de cinco medicamentos y no menos de cinco, como implica la definición de polifarmacia.

Para clasificar la indicación de medicamentos (correcta, dudosa o inapropiada) se utilizó la guía de la buena prescripción de la Organización Mundial de la Salud del Programa de Acción sobre Medicamentos Esenciales (Cuadro 1).²⁰ Para identificar las interacciones medicamentosas se utilizó el programa electrónico Lexicomp de UpToDate y se catalogaron según la escala de riesgo determinado; se incluyeron las interacciones tipos C, D y X, que se consideran clínicamente significativas (Cuadro 2).²¹

Definición de términos

Comorbilidad: trastorno que acompaña a una enfermedad primaria. Implica la existencia de dos o más enfermedades no asociadas.

Quimioterapia (QT): es un medicamento anti-neoplásico o la combinación de esos fármacos en un régimen protocolizado de tratamiento contra una neoplasia específica.

Vigilancia de citopenias (PFX): periodo que comprende la disminución de las líneas sanguíneas



Cuadro 1. Clasificación de la prescripción de medicamentos. Organización Mundial de la Salud.

Prescripción	Definición
Correcta	Medicamento prescrito en relación con el diagnóstico y comorbilidades, específico contra el objetivo terapéutico. Está justificado en nota médica del expediente
Dudosa	Medicamento prescrito que posiblemente sea necesario en el contexto del paciente, pero no está justificado en el expediente clínico
Inapropiada	Medicamento prescrito cuya administración no está indicada en relación con la enfermedad de base ni con las comorbilidades. Su administración no está justificada en el expediente clínico

celulares, secundaria a la administración de quimioterapia que requiere medidas de aislamiento; asociada con episodios muy frecuentes de neutropenia febril y hemorragias de intensidad variable.

Análisis estadístico

Los datos se recopilaron en una hoja de recolección de datos por cada paciente, para posteriormente procesarse con el programa esta-

dístico SPSS v.20.0 para Windows. Las variables numéricas se expresaron en media, mediana, con mínimos y máximos; las variables nominales se expresaron en porcentaje; la comparación de variables numéricas se realizó con prueba t de Student, y de variables nominales con prueba χ^2 . Las pruebas de asociación se realizaron con χ^2 y ANOVA.

RESULTADOS

Se incluyeron 72 pacientes. La edad media fue de 45 años, con límites de 17 y 81 años; 39 eran del sexo masculino. Las enfermedades basales fueron: leucemia aguda o linfoma (n=47, 65%), mieloma múltiple (n=13, 18%) y otras varias (n=12, 17%), que incluyen púrpura trombocitopénica idiopática, anemia aplásica, anemia ferropriiva y anemia hemolítica; 23 enfermos (32%) tuvieron una a tres comorbilidades. Las comorbilidades fueron: diabetes mellitus (mayormente asociada con hipertensión arterial sistémica, n=12), enfermedades reumatológicas (n=4), cardiopatías (n=2) y otras (n=5). Ingresaron con infección 33 pacientes, de los que 26 cursaron con neutropenia febril.

Cuadro 2. Escala de riesgo de interacciones medicamentosas (Lexicomp). Se incluyen las acciones recomendadas

Riesgo	Descripción	Acción
A	Los datos no han demostrado interacción en la farmacocinética o farmacodinamia entre estos dos agentes	No se conoce interacción
B	Los datos demuestran que los agentes pueden interactuar, pero sin evidencia de consecuencias clínicas por su administración concomitante	No se necesita acción
C	Los datos demuestran que los agentes pueden interactuar de una manera clínica significativa. Los beneficios de su administración concomitante usualmente sobrepasan los riesgos. Debe vigilarse apropiadamente para identificar los potenciales efectos negativos. El ajuste de la dosis de uno o de ambos medicamentos puede ser necesario en la minoría de los pacientes	Vigilar el tratamiento
D	Los datos demuestran que los dos medicamentos pueden interactuar entre ellos de manera clínica significativa. Debe valorarse específicamente cada paciente para determinar si el beneficio sobrepasa el riesgo. Deben realizarse acciones específicas para minimizar la toxicidad resultante de la administración concomitante de estos agentes. Estas acciones pueden incluir vigilancia agresiva, cambios empíricos de las dosis y buscar otras alternativas de medicamentos	Considerar modificar el tratamiento
X	Los datos demuestran que estos agentes específicos pueden interactuar entre ellos de manera clínica significativa. Los riesgos con la administración concomitante de estos agentes sobrepasan los beneficios. Estos agentes se consideran contraindicados	Evitar la combinación



Se encontró polifarmacia en 64 pacientes (89%), quienes recibieron 6 a 16 fármacos. En el Cuadro 3 se anotan los principales datos basales en quienes la tuvieron o no. En el análisis multivariado algunos datos se asociaron con polifarmacia (p menor de 0.06): leucemia aguda y linfoma, cantidad de comorbilidades y neutropenia febril.

En los enfermos con polifarmacia, 60 pacientes recibieron 6 a 10 fármacos y 4, de 11 a 16. El total de medicamentos administrados en todos los pacientes fue de 498. En los enfermos con polifarmacia, se administraron 475 medicamentos, con media de 7 por paciente. En quienes no la tuvieron se administraron 23 medicamentos, tres por paciente. La cantidad de fármacos administrados se asoció con las mismas alteraciones relacionadas con polifarmacia (p menor de 0.02).

El tipo de indicación, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, se muestra en el Cuadro 4. Las indicaciones inapropiadas se encontraron casi exclusivamente en pacientes con polifarmacia, 53 *versus* 3 ($p=0.008$). Los

Cuadro 3. Características basales de los pacientes ($n=72$) con o sin polifarmacia: más de cinco medicamentos administrados por día

Dato	Sin polifarmacia	Con polifarmacia	p
Sexo (M/F)	6/2	33/31	0.15
Edad (media)	46 (34-58)	45 (17-81)	0.8
Diagnóstico de base			
Leucemia o linfoma	2	45	0.05
Mieloma múltiple	3	10	
Otros	3	9	
Comorbilidades			
Sin	4	45	
1	4	8	
2	0	7	0.05
Más de 2	0	4	
Motivo de hospitalización			
Quimioterapia	0	9	
Neutropenia febril	0	26	0.004
Profilaxis	2	10	
Otro	6	19	

Cuadro 4. Tipo de indicación de los medicamentos administrados, según la Organización Mundial de la Salud, en relación con polifarmacia

Tipo de indicación	Sin polifarmacia	Con polifarmacia	Total	p
Correcta	14	269	283	0.001
Dudosa	7	131	138	0.1
Inapropiada	3	74	77	0.008
Total	24	356	498	

pacientes con y sin polifarmacia tuvieron 64 y 8 medicamentos duplicados, respectivamente ($p=0.0001$).

Con los medicamentos administrados hubo 145 posibilidades de generarse interacciones medicamentosas clínicamente trascendentes. Todas se encontraron en el grupo con polifarmacia. Los detalles se comunican en el Cuadro 5.

Las interacciones medicamentosas tipo C más frecuentes fueron: alopurinol-furosemida, amikacina-ceftazidima y fluconazol-omeprazol (Cuadro 6). Las interacciones medicamentosas tipo D más frecuentes fueron: fluconazol-ciprofloxacina, ondansetrón-ciprofloxacina y ondansetrón-fluconazol (Cuadro 7). La única interacción medicamentosa tipo X fue en un paciente con polifarmacia (siete medicamentos) e indicación inapropiada de uno. La interacción tipo X fue con tamsulosina y prazocin. El enfermo cursaba con leucemia aguda e ingresó para someterse a vigilancia de citopenias. Egresó en 15 días, luego de recuperarse de la pancitopenia. No se consignaron alteraciones relacionadas con la interacción.

Cuadro 5. Interacciones medicamentosas potenciales de trascendencia clínica en pacientes con polifarmacia. No existieron en los pacientes sin ésta

Interacción	Núm. (%)
Tipo C	117 (81)
Tipo D	27 (19)
Tipo X	1 (1)
Total	145 (100)



Cuadro 6. Interacciones medicamentosas potenciales tipo C entre los medicamentos prescritos en los casos con polifarmacia

Medicamentos	Efecto
Alopurinol- furosemida	Aumenta efecto tóxico del alopurinol
Amikacina-ceftazidima	Aumenta el efecto nefrotóxico
Omeprazol-fluconazol	Aumenta la concentración de omeprazol
Tramadol-furosemida	Aumenta el efecto diurético
Furosemida-dexametasona	Aumenta el efecto diurético
Dexametasona-ciprofloxacina	Aumenta el efecto de las quinolonas
Amikacina-furosemida	Aumenta el efecto de las quinolonas
Prednisona-levofloxacina	Aumenta el efecto de las quinolonas
Prednisona-furosemida	Aumenta el efecto diurético
Metronidazol-fluconazol	Prolongación del intervalo QT
Aspirina-ciprofloxacina	Disminuye la concentración de quinolona
Metronidazol-ondansetrón	Prolongación del intervalo QT
Ciclosporina-tramadol	Disminuye el metabolismo CYP34A
Ondansetrón-linezolid	Riesgo de síndrome serotoninérgico
Levofloxacina-metronidazol	Prolongación del intervalo QT

Cuadro 7. Interacciones medicamentosas potenciales tipo D entre los medicamentos prescritos en los casos con polifarmacia

Medicamentos	Efecto
Fluconazol-ciprofloxacina	Prolongación del intervalo QT
Ondansetrón-ciprofloxacina	Prolongación del intervalo QT
Ondansetrón-fluconazol	Prolongación del intervalo QT
Pregabalina-buprenorfina	Potencializa el efecto depresor del sistema nervioso central
Tramadol-buprenorfina	Potencializa el efecto depresor del sistema nervioso central
Ondansetrón-levofloxacina	Prolongación del intervalo QT
Enalapril-alopurinol	Aumenta el efecto tóxico del alopurinol
Haloperidol-ondansetrón	Prolongación del intervalo QT
Hierro dextran-enalapril	Aumenta el efecto tóxico del hierro
Tacrolimus-omeprazol	Aumenta la concentración de tacrolimus
Tacrolimus-fluconazol	Aumenta la concentración de tacrolimus
Fluconazol-levofloxacina	Prolongación del intervalo QT
Fenitoína-fluconazol	Aumenta la concentración sérica de fenitoína
Levofloxacina-voriconazol	Prolongación del intervalo QT
Voriconazol-ondansetrón	Prolongación del intervalo QT

El promedio de estancia de pacientes sin y con polifarmacia fue de 8 y 16 días, respectivamente ($p=0.03$). Se encontraron tres defunciones, todas en el grupo con polifarmacia ($p=0.53$).

DISCUSIÓN

No pudimos encontrar estudios (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) relativos a la polifarmacia en pacientes hospitalizados, con enfermedad hematológica y edades distintas a las de la población geriátrica. Si las tres consideraciones anteriores son correctas, éste es el primer estudio, en cuanto a polifarmacia, efectuado en pacientes de edad adulta, hospitalizados y con enfermedades hematológicas.

En este estudio, la prevalencia de polifarmacia tiene magnitud comparable (89 y 80%) a la de pacientes con cáncer, mayores de 65 años y no

hospitalizados, con media similar, por enfermo, de fármacos administrados (7 y 7.3).¹⁷ Incluso esta media es superior a la informada por Maggioro² de cinco medicamentos. Es aparente que, desde el punto de vista de la prevalencia de polifarmacia, y la cantidad de medicamentos administrados, no influyen la edad, el manejo intrahospitalario y la existencia de enfermedad hematológica, al comparar los enfermos aquí estudiados con los mayores de 65 años, con enfermedad variada y no hospitalizados.

En este estudio la enfermedad de base (leucemia aguda y linfoma), la existencia de comorbilidades y de neutropenia febril influyeron en la aparición de la polifarmacia. Cuando el motivo de ingreso fue recibir quimioterapia intensiva, la asociación también se observó. Es fácil advertir que la mayor parte de esos factores están relacionados entre sí: enfermedad de base, quimioterapia mielodepresora y neutropenia



febril. La variable que se comportó como independiente fue la existencia de comorbilidades. Estos pacientes se muestran más vulnerables, con más complicaciones y susceptibles de recibir más medicamentos, como ya está informado.^{2,17}

En el contexto de nuestros pacientes, los que tuvieron polifarmacia difícilmente podían evitarla. La asociación de quimioterapia (como parte de un protocolo) y neutropenia febril (pacientes tratados de acuerdo con otro protocolo) casi siempre suma más de cinco medicamentos no eludibles. Por esta razón es importante evaluar la polifarmacia bajo la luz de la medicación inapropiada. Encontramos más de 70 casos de medicación inapropiada, significativamente reunidos con los de polifarmacia. La asociación polifarmacia y medicación inapropiada la han descrito otros autores,²² con cifras comparables (71%), aunque en referencia a pacientes con diversas enfermedades y mayores de 65 años. Como es de esperarse, la duplicación de medicamentos se encontró en los pacientes que tuvieron medicación inapropiada.

El consumo de numerosos medicamentos genera muchas posibilidades de interacciones entre ellos. Sólo las encontramos en los pacientes con polifarmacia; no se observaron estas interacciones potenciales, por tratarse de pacientes hospitalizados, la mayoría con alteraciones graves, pudieron pasar inadvertidas. La naturaleza descriptiva de este estudio impidió la observación estricta en la búsqueda de interacciones. Sin embargo, es difícil que alguna haya causado complicaciones letales porque la mortalidad observada no fue significativamente mayor en pacientes con polifarmacia. La frecuencia y consecuencias de las interacciones son de prevalencia elevada en pacientes hospitalizados o no; lo indispensable es prevenirlas; para esto se plantea la necesidad de generar un programa, con la participación de médicos y farmacólogos, que permita su consulta rápida y cómoda por medios electrónicos.²³ Este proyecto es realizable más fácilmente en el contexto intrahospitalario.

El promedio de estancia hospitalaria fue estadísticamente mayor en pacientes con polifarmacia. No obstante, debe tenerse en cuenta que en este grupo predominan pacientes con padecimientos graves y complicaciones frecuentes, por lo que no puede concluirse que la polifarmacia fue determinante en la duración superior de la estancia.

Se han descrito efectos negativos de la polifarmacia en enfermos con leucemia aguda. Hay mayor mortalidad y menor frecuencia de remisión.¹⁸ En los resultados de este estudio no pueden establecerse comparaciones porque se trata de enfermos más jóvenes y seguidos por un plazo corto.

Es evidente que algunas situaciones (administración de quimioterapia asociada con neutropenia febril) hacen inevitable la administración de más de cinco fármacos, lo que representa una polifarmacia justificada, sin medicación inapropiada. Los medicamentos encontrados en la mayoría de los casos de polifarmacia no tuvieron indicación precisa, como se advierte por el elevado número de medicaciones inapropiadas.

En este estudio resulta claro que la polifarmacia y la medicación inapropiada no son exclusivas de la población geriátrica atendida fuera del hospital. Su existencia en pacientes jóvenes y hospitalizados indica la necesidad de cuidar las prescripciones para evitar la polifarmacia, la medicación inapropiada y las interacciones medicamentosas. La frecuencia elevada de duplicación medicamentosa es otra evidencia del descuido con el que se indican fármacos. Las consecuencias médicas se han discutido, pero es necesario tener en cuenta las implicaciones, nada despreciables, del incremento en el costo de la atención que la polifarmacia implica.

Además de consideraciones técnico-médicas, la polifarmacia parece susceptible a influencias culturales. En un editorial inglés¹⁴ se hace una elegante defensa de la polifarmacia. Incluye la



revisión etimológica e histórica de la misma con numerosos ejemplos en que la polifarmacia es inevitable y ventajosa (hipertensión arterial, diabetes mellitus y otras). Asimismo, en un estudio realizado en una región rural de China,²⁴ con 859 pacientes de 94 años como media, todos con enfermedades crónico-degenerativas (1.4 por enfermo) y cáncer en 11%, la prevalencia de polifarmacia fue de sólo 4%.

CONCLUSIONES

La prevalencia de polifarmacia, medicación inapropiada, duplicación de medicamentos e interacciones medicamentosas es comparable a la descrita en población mayor de 65 años no hospitalizada.

Es necesario evitar estas condiciones atendiendo a la real necesidad de prescribir, o no, algún medicamento.

Se sugiere la elaboración de una base de datos con información en cuanto a la interacción medicamentosa, de fácil acceso y rápida consulta.

REFERENCIAS

1. Stewart RB. Polypharmacy in the elderly: a fait accompli? *DICP* 1990;24:321-323.
2. Maggiore RJ, Gross CP, Hurria A. Polypharmacy in older adults with cancer. *Oncologist* 2010;15:507-522.
3. Rollason V, Vogt N. Reduction of polypharmacy in the elderly: a systematic review of the role of the pharmacist. *Drugs Aging* 2003;20:817-832.
4. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA* 2002;287:337-344.
5. Philp I. A recipe for care—not a single ingredient. *Clinical case for change*. Department of Health, 2007.
6. Information Centre. Prescriptions dispensed in the community. Statistics for 1996-2006. England, 2007.
7. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *UCLA Division of Geriatric Medicine. Arch Intern Med* 1991;151:1825-1832.
8. Fillenbaum GG, Horner RD, Hanlon JT, Landerman LR, et al. Factors predicting change in prescription and nonprescription drug use in a community-residing black and white elderly population. *J Clin Epidemiol* 1996;49:587-593.
9. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5:345-351.
10. Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *J Am Acad Nurse Pract* 2005;17:123-132.
11. Prybys KM. Polypharmacy in the elderly: clinical challenges in emergency practice. Part 1: Overview, etiology and drug interactions. *Emergency Medicine Reports* 2002;23:145-153.
12. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus Validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46:72-83.
13. Aronson JK. Polypharmacy, appropriate and inappropriate. *Br J Gen Pract* 2006;56:484-485.
14. Aronson JK. In defense of polypharmacy. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:119-120.
15. Knight EL, Avorn J. Quality indicators for appropriate medication use in vulnerable elders. *Ann Intern Med* 2001;135:703-710.
16. Maggiore RJ. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in older adults with cancer undergoing chemotherapy: effect on chemotherapy-related toxicity and hospitalization during treatment. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:1505-1512.
17. Prithviraj GK, Koroukian S, Margevicius S, Berger N, et al. Patient characteristics associated with polypharmacy and inappropriate prescribing of medications among older adults with cancer. *J Geriatr Oncol* 2012;3:228-237.
18. Elliot K, et al. The prognostic importance of polypharmacy in older adults treated for acute myelogenous leukemia (AML). *Leuk Res* 2014;7:1145-1226.
19. Lurlo A, Ubertis A, Artuso S, Bucelli C, et al. Comorbidities and polypharmacy impact on complete cytogenetic response in chronic myeloid leukaemia elderly patients. *Eur J Intern Med* 2014;25:63-66.
20. Guía de la buena prescripción, OMS. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h2991s/h2991s.pdf>
21. Lexicomp UpToDate. www.uptodate.com
22. Bradley MC, Motterli N, Padmanabhan S, Cahir C, et al. Potentially inappropriate prescribing among older people in the United Kingdom. *BMC Geriatr* 2014;14:72-81.
23. van Leeuwen RW, Swart EL, Boom FA, Schuitenmaker MS, Hugtenburg JG. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among ambulatory cancer patients: a prevalence study using an advanced screening method. *BMC Cancer* 2010;10:679-684.
24. Lu J, Yang M, Luo L, Hao Q, Dong B. Polypharmacy among nonagenarians and centenarians in rural China. *Intern Med J* 2014;44:1193-1199.



Dermatitis seborreica y *Malassezia*. Relación en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Tello-Ibáñez OO¹, Fabián-San Miguel G², Arenas R³, Guevara-Cervantes JF¹,
Fernández R³

Resumen

ANTECEDENTES: la dermatitis seborreica y la existencia de *Malassezia* se observan con frecuencia en pacientes inmunodeprimidos. No se ha establecido relación entre ambos eventos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

OBJETIVOS: determinar si existe relación entre la dermatitis seborreica y *Malassezia* en individuos con diabetes mellitus tipo 2 e identificar la frecuencia de la existencia de la levadura y la dermatitis en estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio abierto, prospectivo, observacional, descriptivo y transversal, efectuado en pacientes voluntarios que participaron en la 22ª Carrera Nacional del Paciente con Diabetes el 18 de octubre de 2014 en la Ciudad de México; se realizó la búsqueda clínica de dermatitis seborreica y pesquisa de *Malassezia* mediante un frotis teñido con Gram de la piel cabelluda. Se determinó la relación entre ambas con prueba χ^2 .

RESULTADOS: se incluyeron 118 pacientes, 84 tuvieron dermatitis seborreica (72%) y 49 (42%), *Malassezia*. No hubo relación estadística entre ambos grupos.

CONCLUSIÓN: en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 la frecuencia de dermatitis seborreica fue elevada, pero no la existencia de *Malassezia*. No existe asociación estadísticamente significativa entre ambas.

PALABRAS CLAVE: diabetes mellitus tipo 2, *Malassezia*, dermatitis seborreica.

Med Int Méx. 2016 March;32(2):185-189.

Seborrheic dermatitis and *Malassezia*. Relation in patients with diabetes mellitus type 2.

Tello-Ibáñez OO¹, Fabián-San Miguel G², Arenas R³, Guevara-Cervantes JF¹,
Fernández R³

Abstract

BACKGROUND: Seborrheic dermatitis and the presence of *Malassezia* are frequently observed in immunocompromised patients. No relation-

Italdermol® G



¹ Pasantes de Medicina, Universidad de las Américas Puebla.

² Clínica de Síndrome Metabólico, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México.

³ Sección de Micología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

Recibido: 5 de octubre 2015

Aceptado: enero 2016

Correspondencia

Dr. Ramón Fernández
Sección de Micología
Hospital General Dr. Manuel Gea González
Calzada de Tlalpan 4800
14080 Ciudad de México
ramfer2@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Tello-Ibáñez OO, Fabián-San Miguel G, Arenas R, Guevara-Cervantes JF, Fernández R. Dermatitis seborreica y *Malassezia*. Relación en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Med Int Méx. 2016 mar;32(2):185-189.

ship has been established between the two events in patients with type 2 diabetes mellitus.

OBJECTIVES: To determine whether a relationship exists between *Malassezia* and seborrheic dermatitis in individuals with type 2 diabetes mellitus, and to identify the frequency of the presence of yeast and dermatitis in these patients.

MATERIAL AND METHOD: An open, prospective, observational, descriptive and cross-sectional study was done in volunteer subjects who participated in the 22nd National Stroke Patient with Diabetes in Mexico City on October 18, 2014; a clinical search for seborrheic dermatitis and investigation of *Malassezia* by a Gram-stained smears of skin was done. The relationship between them was determined with χ^2 test.

RESULTS: 118 patients were included, 84 had seborrheic dermatitis (72%), and 49 (42%) *Malassezia*. There was no statistical relationship between the two groups.

CONCLUSION: In patients with diabetes mellitus type 2 frequency of seborrheic dermatitis was high, but the presence of *Malassezia* was not. There is not statistically significant between both.

KEYWORDS: diabetes mellitus type 2; *Malassezia*; seborrheic dermatitis



¹ Pasantes de Medicina, Universidad de las Américas Puebla.

² Clínica de Síndrome Metabólico, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México.

³ Sección de Micología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

Correspondence

Dr. Ramón Fernández
Sección de Micología
Hospital General Dr. Manuel Gea
González
Calzada de Tlalpan 4800
14080 Ciudad de México
ramfer2@hotmail.com

ANTECEDENTES

La dermatitis seborreica es una dermatosis que afecta diferentes zonas del cuerpo, como la piel cabelluda.¹ *Malassezia* es una levadura lipofílica perteneciente a la flora normal de la piel y existe controversia acerca de la influencia que tiene el microorganismo en la patogénesis de la dermatitis seborreica.²⁻⁹ La diabetes mellitus se asocia con un estado de inmunosupresión;¹⁰ se reconoce que diferentes padecimientos, como la infección por VIH-SIDA y neoplasias malignas favorecen la aparición de dermatitis seborreica. Asimismo, la colonización por *Malassezia* se ha estudiado en diferentes enfermedades, como dermatitis atópica y psoriasis, con frecuencia elevada en esas dermatosis y en pacientes con VIH.^{7,11-15} No hay estudios que hayan evaluado la relación entre la dermatitis seborreica y *Malassezia* en pacientes con dia-

betes mellitus tipo 2, ni la frecuencia de ambas en esa población.

El objetivo de este artículo es determinar si existe relación entre la dermatitis seborreica y *Malassezia* en individuos con diabetes mellitus tipo 2 e identificar la frecuencia de la existencia de la levadura y dermatitis en estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio abierto, prospectivo, observacional, descriptivo y transversal, en el que se incluyeron pacientes voluntarios con diabetes mellitus tipo 2 que acudieron a la 22^a Carrera Nacional del Paciente con Diabetes, realizada en la Ciudad de México, el 28 de octubre de 2014. Previo consentimiento informado los pacientes se exploraron para identificar los datos clínicos de dermatitis seborreica, como eritema, descama-



Italdermol® G



ción, alopecia, prurito y ardor. Luego se procedió a tomar una muestra con una hoja de bisturí con la que se realizó un frotis que posteriormente se tiñó con Gram y se observó con microscopía de luz. Como dato adicional se cuantificaron las levaduras con una escala de x a xxx (escasa cantidad, moderada, abundantes). El procesamiento de las muestras se realizó en la Sección de Micología del Hospital General Dr. Manuel Gea González. Durante la carrera se tomó una muestra para determinar las concentraciones de glucosa con un glucómetro. Para el análisis estadístico se usó la prueba de χ^2 .

RESULTADOS

Se incluyeron 118 pacientes con diabetes mellitus tipo 2; 96 correspondieron al sexo femenino, con edades de 41 a 85 años y media de 64.19. Las concentraciones de glucemia tuvieron límites de 59 a 311 mg/dL con media de 134.87 mg/dL. La evolución promedio de la diabetes fue de 15.9 años. Veinte pacientes se aplicaban champú anticaspas sin prescripción. Ochenta y cuatro tuvieron dermatitis seborreica (72%), de los que 66 eran mujeres (78.5%) y 18 hombres (21.5%). En 49 pacientes (42%) pudo observarse la existencia de *Malassezia* (41 mujeres [84%] y 8 [16%] hombres), de los que 31 tuvieron dermatitis seborreica. Los síntomas se refieren en el Cuadro 1. La cuantificación de *Malassezia* se muestra en los Cuadros 2 y 3.

En el análisis con la prueba χ^2 no se encontró asociación entre la dermatitis seborreica y la existencia de *Malassezia* (p mayor de 0.1).

DISCUSIÓN

Malassezia es un organismo oportunista que se aísla de pacientes con inmunosupresión. Existen reportes en pacientes oncológicos, con VIH-SIDA y enfermedad de Parkinson, en los que se ha visto relación entre la aparición de

Cuadro 1. Síntomas asociados con dermatitis seborreica

Síntoma	Núm.
Eritema	14
Descamación	29
Alopecia	12
Eccema	1
Prurito	53
Ardor	6
Dolor	12

Cuadro 2. Cuantificación de *Malassezia* de acuerdo con el sexo

Cuantificación de <i>Malassezia</i>	x	xx	xxx
Masculino	6 (27%)	2 (9%)	0
Femenino	22 (23%)	13 (13.5%)	6 (6%)

Cuadro 3. Cuantificación de *Malassezia* en pacientes con y sin dermatitis seborreica

Cuantificación de <i>Malassezia</i>	x	xx	xxx
Con dermatitis seborreica	17	10	4
Sin dermatitis seborreica	11	5	2

las levaduras y la inmunosupresión propia de estos padecimientos, así como la existencia de dermatitis seborreica.¹²⁻¹⁴

Nuestros resultados muestran que 72% de los pacientes estudiados tenían dermatitis seborreica. De ellos, 21% eran del sexo masculino, lo que probablemente se deba a que las mujeres, en general, tienden a buscar atención médica con más frecuencia.⁷ En este estudio, el porcentaje de dermatitis seborreica es elevado si se considera que la prevalencia de la dermatitis seborreica en individuos sanos es de 12%⁷ y que representa 1 a 6% de la consulta dermatológica y 25% de las dermatosis de la piel cabelluda,^{16,17} lo que puede estar justificado por la inmunosupresión causada por la diabetes mellitus¹⁰ e influido por la edad, la estación del año y el tipo de alimentación.⁷



El 41% de los pacientes estudiados tuvo *Malassezia* en el estudio micológico. No hay estudios que hayan evaluado la colonización por la levadura en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En individuos sanos el intervalo del porcentaje reportado es amplio, va de 31 a 91%, según el área corporal muestreada.^{7,11,18-20}

También se ha encontrado que a medida que aumenta la edad es más probable aislarla²¹ y que depende de la humedad del aire, según la estación del año.⁷

Del grupo estudiado, 31 sujetos tuvieron dermatitis seborreica y *Malassezia* (26%), asociación que no fue estadísticamente significativa. Mirza y colaboradores reportaron que 74% de los pacientes con dermatitis seborreica tenían la levadura en el examen directo con KOH y tinta Parker azul y la aislaron en 84% mediante cultivo.²² Rincón y su grupo la aislaron en 39 de 112 pacientes con dermatitis seborreica y de ellos, 20 tenían infección por VIH.¹¹

Se han implicado diferentes factores en la respuesta inmunitaria cuando se asocian la dermatitis seborreica y *Malassezia*, como el tipo de alimentación, la producción de sebo, la activación de mediadores de la inflamación, como interleucinas, interferón gamma, el factor de necrosis tumoral α , el sistema del complemento, características genéticas, la especie del microorganismo, su fase de crecimiento y la producción de lipasas, entre otros.^{7,8}

Respecto a la cantidad de levaduras encontradas, McGinley reportó aproximadamente el doble de esos microorganismos en pacientes con dermatitis seborreica que en pacientes sanos,²⁰ lo que se corroboró en nuestro estudio, sin haber diferencias aparentes por la asociación con diabetes mellitus.

CONCLUSIONES

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 la frecuencia de dermatitis seborreica es elevada, a diferencia de la posibilidad de tener *Malassezia*. No existe una asociación estadísticamente significativa entre la existencia de dermatitis seborreica y *Malassezia* en la población estudiada. La cuantificación de *Malassezia* en este estudio corresponde a lo señalado en pacientes sin diabetes mellitus tipo 2. Es necesario hacer un estudio comparativo con lo evaluado en pacientes sanos.

REFERENCIAS

1. Torres E, Arenas R, Atoche-Diéguez C. Infecciones causadas por el género *Malassezia*. Med Cutan Iber Lat Am 2008;36:265-284.
2. Ashbee HR, Evans EG. Immunology of diseases associated with *Malassezia* species. Clin Microbiol Rev 2002;15:21-57.
3. Faergemann J. Atopic dermatitis and fungi. Clin Microbiol Rev 2002;15:545-563.
4. Padilla-Desgarenes MC. Pitiriasis versicolor. Dermatología Rev Mex 2005;49:157-167.
5. Hernández-Hernández F. El género *Malassezia* y patologías asociadas. En Méndez-Tovar I, López-Martínez R, Hernández-Hernández F. Actualidades en Micología Médica. México: Fac Med UNAM, 2004:143-157.
6. Crespo-Erchiga V, Delgado-Florencio V. *Malassezia* species in skin diseases. Curr Opin Infect Dis 2002;15:133-142.
7. Gaitanis G, Magiatis P, Hantschke M, Bassukas ID, Velegriaki A. The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases. Clin Microbiol Rev 2012;25:106-141.
8. Bergbrant IM. Seborrheic dermatitis and *Pityrosporum* yeasts. Curr Top Med Mycol 1995;6:95-112.
9. Bergbrant IM, Faergemann J. The role of *Pityrosporum ovale* in seborrheic dermatitis. Semin Dermatol 1990;9:262-268.
10. Daoud AK, Tayyar MA, Fouda IM, Harfeil NA. Effects of diabetes mellitus vs *in vitro* hyperglycemia on select immune cell functions. J Immunotoxicol 2009;6:36-41.
11. Rincón S, Celis A, Sopó L, Motta A, Cepero de García MC. *Malassezia* yeast species isolated from patients with dermatologic lesions. Biomedica 2005;25:189-195.
12. Lacy-Niebla RM, Guevara Sanginés E, De la Barreda-Becerril F, Arce Ramírez M, et al. Micosis superficiales en pacientes



Italdermol® G

UROCLASIO[®]NF

- oncológicos. Estudio en 98 pacientes. *Med Cutan Iber Lat Am* 2007;35:83-88.
13. Orozco-Topete R, Arenas R. *Pytirosporum ovale* en dermatitis seborreica. Estudio en 26 pacientes con SIDA y 21 controles. *Dermatología Rev Mex* 1995;39:343-346.
 14. Marín-Cora E, Domínguez-Cherit J, Arenas R. Dermatitis seborreica en Parkinson. Correlación clínico-micológica en 30 casos y revisión de la literatura. *Dermatología Rev Mex* 1992;37:228-234.
 15. Cabello I, Cermeño-Vivas JR. Foliculitis por *malassezia* spp en un paciente inmunocomprometido. *Dermatología Venezolana* 2004;42:18-20.
 16. Arenas R. *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento*. 3ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores, 2009;62-66.
 17. Bilgili ME, Yildiz H, Sarici G. Prevalence of skin diseases in a dermatology outpatient clinic in Turkey. A cross-sectional, retrospective study. *J Dermatol Case Rep* 2013;7:108-112.
 18. Bernier V, Weill FX, Hirigoyen V, Elleau C, et al. Skin colonization by *Malassezia* species in neonates: a prospective study and relationship with neonatal cephalic pustulosis. *Arch Dermatol* 2002;138:215-218.
 19. Kaur M, Narang T, Bala M, Gupte S, et al. Study of the distribution of *Malassezia* species in patients with pityriasis versicolor and healthy individuals in Tertiary Care Hospital. Punjab. *Indian J Med Microbiol* 2013;31:270-274.
 20. McGinley KJ, Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. Quantitative microbiology of the scalp in non-dandruff, dandruff, and seborrheic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1975;64:401-405.
 21. Gupta AK, Kohli Y. Prevalence of *Malassezia* species on various body sites in clinically healthy subjects representing different age groups. *Med Mycol* 2004;42:35-42.
 22. Mirza SH, RehmanHu, Khan MA. Role of *Malassezia* yeast (*Pityrosporum*) in seborrheic dermatitis (SD). *J Coll Physicians Surg Pak* 2005;15:771-773.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Asociación entre la severidad de la psoriasis en placas y el síndrome metabólico

Valdés-Solís E¹, Colorado-García LM³, Lozano-Nuevo JJ², Rubio-Guerra AF²



Resumen

ANTECEDENTES: con el mejor conocimiento de la patogenia de la psoriasis, ésta ha dejado de ser una enfermedad exclusivamente cutánea para pasar a ser una enfermedad inflamatoria crónica con manifestaciones sistémicas. Se han descrito numerosas comorbilidades asociadas con la psoriasis, entre ellas, mayor prevalencia de síndrome metabólico y factores de riesgo cardiovascular, artropatía, mayor consumo de tabaco y alcohol, manifestaciones psicológicas y alteración de la calidad de vida.

OBJETIVO: evaluar la asociación entre síndrome metabólico y psoriasis severa en placas.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio transversal, analítico, realizado en pacientes con psoriasis severa del Hospital General de Xoco. Se determinaron los datos demográficos y las características de la psoriasis en placas (tiempo de evolución, antecedentes familiares, gravedad y tratamiento), existencia de comorbilidades y su tratamiento (antecedentes de hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia) índice cintura-cadera, índice de masa corporal, resultados analíticos (glucosa, colesterol, triglicéridos) y hábitos tóxicos (tabaco y alcohol).

RESULTADOS: se incluyeron 132 pacientes (60% hombres y 40% mujeres) con edad entre 18 y 55 años. Encontramos una prevalencia elevada de sobrepeso y obesidad (73%) y criterios de síndrome metabólico en 37% de los pacientes, sin diferencia entre hombres y mujeres. Se encontró relación estadística entre el síndrome metabólico y la severidad de la psoriasis ($p=0.001$), el consumo de alcohol ($p=0.001$) y el tipo de tratamiento contra la psoriasis ($p=0.001$).

CONCLUSIONES: encontramos una prevalencia alta de síndrome metabólico y de cada uno de sus componentes, especialmente de obesidad, con relación importante de ese síndrome con la gravedad y tratamiento de la psoriasis.

PALABRAS CLAVE: síndrome metabólico, psoriasis, índice de severidad (PASI).

¹ Residente de tercer año de Medicina Interna.

² Adscrito al servicio de Medicina Interna. Hospital General Ticomán, Ciudad de México.

³ Médico encargado del Programa MIDE, Clínica de Medicina Familiar 5 de Febrero, ISSSTE, Ciudad de México.

Recibido: 7 de octubre 2015

Aceptado: enero 2016

Correspondencia

Dra. Elizabeth Valdés Solís
Plan de San Luis s/n
07330 Ciudad de México
dra.valdeselizabeth@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Valdés-Solís E, Colorado-García LM, Lozano-Nuevo JJ, Rubio-Guerra AF. Asociación entre la severidad de la psoriasis en placas y el síndrome metabólico. Med Int Méx. 2016 mar;32(2):190-200.



Med Int Méx. 2016 March;32(2):190-200.

Association between severity of plaque psoriasis and metabolic syndrome.



Valdés-Solís E¹, Colorado-García LM³, Lozano-Nuevo JJ², Rubio-Guerra AF²

Abstract

BACKGROUND: With a better understanding of the pathogenesis of psoriasis, it is no longer an exclusively cutaneous disease but a chronic inflammatory disease with systemic manifestations. Numerous comorbidities associated with psoriasis have been described, including a higher prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular risk factors, arthropathy, increased consumption of snuff and alcohol, psychological manifestations and impaired quality of life.

OBJECTIVE: To evaluate the association of metabolic syndrome with severe psoriasis.

MATERIAL AND METHOD: A cross-sectional, analytic study in patients with severe psoriasis of the Xoco General Hospital, Mexico City. Demographics and characteristics of plaque psoriasis (evolution time, family history, severity and treatment), presence of comorbidities and treatment (history of hypertension, diabetes, dyslipidemia) waist-hip ratio, body mass index were determined, as well as analytical results (glucose, cholesterol, triglycerides) and toxic habits (smoking and alcohol).

RESULTS: 132 patients (60% men and 40% women), aged between 18 and 55 years, were included. We found a high prevalence of overweight and obesity (72.71%) and criteria for metabolic syndrome in 37% of patients, with no difference between men and women. We found statistical relationship between metabolic syndrome and psoriasis severity ($p=0.001$), alcohol consumption ($p=0.001$) and type of treatment of psoriasis ($p=0.001$).

CONCLUSIONS: We found a high prevalence of metabolic syndrome and each of its components, especially obesity, with important relationship of this syndrome with the severity and treatment of psoriasis.

KEYWORDS: metabolic syndrome; psoriasis; severity index (PASI)

¹ Residente de tercer año de Medicina Interna.

² Adscrito al servicio de Medicina Interna. Hospital General Ticomán, Ciudad de México.

³ Médico encargado del Programa MIDE, Clínica de Medicina Familiar 5 de Febrero, ISSSTE, Ciudad de México.

Correspondence

Dra. Elizabeth Valdés Solís

Plan de San Luis s/n

07330 Ciudad de México

dra.valdeselizabeth@gmail.com

ANTECEDENTES

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica, caracterizada por alteraciones en la diferenciación y crecimiento epidérmico, además de alteraciones bioquímicas, inmunitarias y vasculares.

Afecta aproximadamente a 1-3% de la población en general. La prevalencia parece ser menor en países asiáticos (0.3%), y en poblaciones andinas de Sudamérica y Samoa, donde no se ha encontrado ningún caso. Los estudios realizados en África reportan una prevalencia mayor en los países del este (2%), comparados con los del oes-



te (0.3%); contra 2.5% en americanos blancos, la mayoría originarios de los países del oeste.

En México afecta alrededor de 2% de la población general. Esto significa 2.5 millones, de los que 25 a 30% (500,000 a 600,000) puede cursar con un cuadro clínico moderado a severo, aunque existen pocos estudios que demuestren ese comportamiento. No existen diferencias en la prevalencia o en las características clínicas de la psoriasis en cuanto al sexo, aunque en algunos estudios se ha descrito una edad de comienzo más temprana en las mujeres.

En los últimos años la psoriasis ha dejado de considerarse un trastorno primario de la proliferación y diferenciación de los queratinocitos, para ganar peso como una enfermedad inmunológica, en la que la respuesta inmunitaria innata (células dendríticas, neutrófilos, macrófagos, células NK y queratinocitos) y la adaptativa (linfocitos T CD4 y CD8+) son fundamentales en la iniciación y el mantenimiento de las placas de psoriasis.

La psoriasis se ha considerado una enfermedad Th1, con predominio de células T CD4 en la dermis y CD8 en la epidermis. Sin embargo, en los últimos años también se ha implicado otro tipo de linfocitos T CD4+ conocidos como Th17.

La asociación de la psoriasis con otras enfermedades sistémicas podría deberse a diversas causas, como predisposición genética, factores ambientales (tabaco, alcohol, vida sedentaria) o estar influida por los tratamientos sistémicos prescritos contra la psoriasis. Otro posible motivo es el denominado sesgo de Berkson, por el que la existencia de una enfermedad puede influir en la detección de otra, como ocurre con frecuencia en estudios en pacientes hospitalizados.

Al igual que la psoriasis, el síndrome metabólico se distingue por el aumento de la actividad de las células Th1 y en su desarrollo están implicadas las mismas citocinas que intervienen en la psoriasis. El tejido adiposo, en especial de localización abdominal, actúa como un órgano endocrino capaz de secretar ácidos grasos, citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10), hormonas (leptina, adiponectina) y factores protrombóticos.

Las citocinas proinflamatorias originadas en la piel actuarían en el tejido adiposo, promoviendo la obesidad y, a su vez, los mecanismos inflamatorios implicados en la obesidad y en el síndrome metabólico contribuirían a la inflamación dérmica en la psoriasis.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio clínico, transversal y analítico, de pacientes con psoriasis severa y su asociación con el síndrome metabólico, efectuado de febrero de 2013 a diciembre de 2014 en el Hospital General de Xoco, de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional y está apegado a la normatividad vigente de investigación en salud.

Se incluyeron 132 hombres y mujeres de 18 a 55 años de edad con diagnóstico de psoriasis severa en placas, confirmada por estudio histopatológico, con y sin síndrome metabólico. Se excluyeron los pacientes en tratamiento farmacológico con beta-bloqueadores, diuréticos tiazídicos, anticonceptivos orales, fenotiazinas o antirretrovirales inhibidores de las proteasas por considerarse medicamentos productores de brotes psoriasiformes.

Se determinaron los datos demográficos y las características de la psoriasis en placas (tiempo de evolución, antecedentes familiares, gravedad y tratamiento).



Se midió la presión arterial con el paciente en sedestación, realizando dos mediciones secuenciales separadas por 20 minutos. Se consideró la media de las dos determinaciones.

Para pesar y medir a los pacientes se utilizó una balanza de pie, con peso máximo de 160 kg, con precisión de 100 g calibrada, en la que también puede obtenerse la talla (estadímetro de pie) con capacidad de dos metros y precisión de un milímetro. La balanza se colocó en el piso y los pies en el centro de la misma. Se pesó a los pacientes sin calzado y con la menor cantidad de ropa posible.

Se incluyeron las concentraciones de glucosa, colesterol total, HDL y LDL de tres meses previos. En caso de existir más de una determinación, se calculó la media.

Para conocer el grado de severidad de la psoriasis se utilizó el índice PASI, que mide el grado de eritema, escama, engrosamiento, porcentaje corporal afectado, evaluado con la siguiente puntuación: leve: 0 a 20, moderado: 21 a 50 y severo: 51 a 72.

Para el diagnóstico de síndrome metabólico se utilizó la clasificación del ATP III modificada por la Asociación Americana del Corazón. Se requieren tres de los cinco criterios siguientes: triglicéridos en sangre de más de 150 mg/dL o medicación con el objetivo de su descenso; HDL menor de 40 en hombres o menor de 50 en mujeres o medicación con el objetivo de su ascenso; presión arterial mayor de 130/85 o medicación con el objetivo de su descenso, perímetro de cintura mayor de 88 en mujeres o mayor de 102 en hombres, glucemia mayor a 100 mg/dL o medicación con el objetivo de su descenso.

El índice de masa corporal se calcula al dividir el peso en kg entre la talla en metros al cuadrado. Su valor varía en función de la edad, el sexo y

de la proporción de tejido adiposo y muscular. Se utiliza para medir el estado nutricional, de acuerdo con los valores propuestos por la Organización Mundial de la Salud: bajo peso (menor de 18.5), peso normal (18.5-24.9), sobrepeso (25-29.9), obesidad (30-39.9) y obesidad mórbida (mayor de 40).

El índice cintura-cadera se correlaciona mejor con el aumento de tejido adiposo abdominal y con el incremento de riesgo cardiovascular que con el índice de masa corporal. Se calcula dividiendo el diámetro de la cintura (medido a nivel de la última costilla flotante) entre el de la cadera (medido a nivel de los glúteos). Se estratifica en "bajo" (menor de 0.90 cm en hombres y de 0.80 cm en mujeres), moderado (0.90-0.95 en hombres y 0.80-0.85 en mujeres) y alto (mayor de 0.95 en hombres y de 0.85 en mujeres).

El consumo de alcohol se calculó en gramos al día. Según la Organización Mundial de la Salud, se estratifica en consumo razonable (entre 1 y 24 g/día en hombres y 1 y 16 g/día en mujeres), riesgo bajo (25-40 g/día en hombres y 17-24 en mujeres), riesgo alto (41-57 g/día en hombres y 25-40 en mujeres) y consumo perjudicial (57 o más g/día en hombres y 40 o más g/día en mujeres).

Se aplicó la prueba de Fagerström, que mide el grado de adicción al tabaco. La puntuación varía entre 1 y 10, lo que permite establecer varios grados de dependencia. Los valores inferiores o iguales a 4 significan poca dependencia a la nicotina, entre 5-6, dependencia moderada y valores superiores a 7, dependencia elevada.

Se realizó un electrocardiograma para descartar hipertrofia del ventrículo izquierdo.

Análisis estadístico

Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS 20 para Windows. Se realizó



un estudio descriptivo de las variables incluidas en el estudio.

Las variables cualitativas se expresan como valor absoluto y porcentaje con la estimación de su intervalo de confianza de 95% y las variables cuantitativas, como media \pm desviación típica. La comparación de medias se realizó con el estadístico t de Student o la prueba de Mann-Whitney, según procediera tras la comprobación de la normalidad con la prueba de Kolgomorov-Smirnov. La asociación entre variables cualitativas se realizó con la prueba χ^2 . Para determinar la relación entre diferentes variables se realizaron modelos de regresión múltiple y logística. Para determinar las variables que afectaban el valor del PASI y tras comprobar que la variable PASI no sigue una distribución normal, se realizó una transformación logarítmica de esa variable para su normalización usando como variable dependiente el logaritmo del PASI y como covariables la ingestión de alcohol, la exposición al tabaco, el tratamiento actual y el sexo del paciente. El nivel de significación estadística establecido en todo el análisis fue p menor de 0.05.

RESULTADOS

Se evaluaron 132 pacientes, de los que 79 (60%) eran hombres; los límites de edad fueron 18 y 55 años (media: 49.53 ± 4.58).

El 40% de los pacientes tenía familiares de primer grado con psoriasis, lo que fue significativamente más frecuente en los pacientes con inicio de la psoriasis antes de los 30 años de edad ($p=0.001$). El 38% de los pacientes tenía concentraciones elevadas de colesterol total (más de 200 mg/dL), 16% de los hombres y 14% de las mujeres tenía concentraciones bajas de colesterol HDL.

No hubo diferencias significativas en el colesterol total en cuanto al sexo ($p=0.37$). Las

concentraciones de triglicéridos estaban elevadas (mayores de 150 mg/dL) en 40% de los pacientes, especialmente en los hombres: 70 vs 30% de mujeres ($p=0.03$).

Encontramos concentraciones elevadas de glucosa (mayores de 100) en 54% de los casos. De los pacientes diabéticos, 40% tenía valores de hemoglobina glucosilada entre 7 y 9, y 17%, mayores a 9.

Sólo 11% de los pacientes estaban diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 (67% de hombres y 33% de mujeres, $p=0.01$).

El 26% estaba diagnosticado con hipertensión arterial y en 5% se identificó hipertrofia ventricular izquierda mediante electrocardiograma. A pesar de que 23.5% de los pacientes recibía tratamiento antihipertensivo (89% de los pacientes hipertensos), 26% del total tenía la presión arterial sistólica elevada (mayor de 130 mmHg) y 17% tenía presión arterial diastólica elevada (mayor de 85 mmHg).

Sólo 27% de los pacientes tenía índice de masa corporal dentro de la normalidad. El 38% tenía sobrepeso, 32.5% obesidad grados I y II y 2% obesidad mórbida. El sobrepeso y la obesidad fueron más frecuentes en varones que en mujeres (66 y 65.1% en hombres, respectivamente, contra 34 y 35% en mujeres, $p=0.002$). El índice cintura-cadera fue normal en 20% de los pacientes, moderado en 29.5% y alto en 51% (Cuadro 1).

Características de la psoriasis y tratamiento

El tiempo medio de evolución de la psoriasis fue de 19.5 ± 13.43 años. La edad media de inicio fue de 31.28 ± 17.74 años. La psoriasis comenzó antes de los 30 años de edad en 53% de los pacientes con un pico de incidencia alrededor de los 22 años.

Cuadro 1. Características generales de los pacientes incluidos, según las variables

Variables	Núm.	%	Media±DE	Mediana	Intervalo	IC 95%
Sexo	132					
Hombres	79	60				4.54
Mujeres	53	40				9.22
Edad (años)			49.53±4.58	51	18-55	
IMC (kg/m²)			28.38±6.058	29.2	18.5-49.3	
Bajo peso (<18.5)	0	0				
Normal (18.5-24.9)	36	27	25.26±2.01			8.9
Sobrepeso (25-29.9)	50	38	35.08±2.79			10.49
Obesidad I y II (30-39.9)	43	32.5	30.17±2.40			
Obesidad mórbida (>40)	3	2	2.10±0.17			
Cintura en hombres (cm)			103.31±12.43	103	75-138	
Cintura en mujeres (cm)			91.42±14.68	92	62.5-145.5	
Índice cintura-cadera*			0.91±0.09	0.91	0.65-1.19	
Bajo	26	20				5.57
Moderado	39	29.5				6.84
Alto	67	51				8.95
Colesterol total (mg/dL)			208.18±36.79	207	97-351	
Colesterol >200	50	38%				10.19
HDL (mg/dL)			55.99±15.07	53.5	30-120	
<50 en mujeres	18	14				5.83
<40 en hombres	21	16				6.3
Triglicéridos (mg/dL)			243.87±82.86	221	130-410	
Triglicéridos >150	53	40%				22.3
Glucosa (mg/dL)			147.71±84.52	123	88-471	
Glucosa mayor de 100 mg/dL	71	54				19.65
HbA1c (%)			7.6±1.51	7.15	6.7-12.5	
<7	13	43				4.13
7-9	12	40				4.3
>9	5	17				6.66
Diabetes mellitus						
Sí	15	11				
No	117	89				
Hipertrofia del ventrículo izquierdo	7	5				
Hipertensión arterial (mmHg)						
No	98	74				
Sí	34	26				
Presión arterial sistólica >130	34	26				
Presión arterial diastólica >85	23	17				

*ICC bajo: <0.90 en hombres y <0.80 en mujeres; moderado: 0.90-0.95 en hombres y 0.80-0.85 en mujeres; alto: >0.95 en hombres y >0.85 en mujeres.

Las variables que se asociaron con mayor gravedad de la psoriasis fueron el síndrome metabólico, como componente principal de elevación de PASI se encontró el índice de masa corporal con sobrepeso y obesidad (p=0.01), el sexo, con PASI más elevado en los hombres

(p=.000), el tratamiento actual contra la psoriasis, con mayor afectación en los pacientes con tratamiento sistémico convencional (p=.000), el hábito tabáquico, con mayor gravedad de la psoriasis en los pacientes fumadores (p=0.01). Figura 1

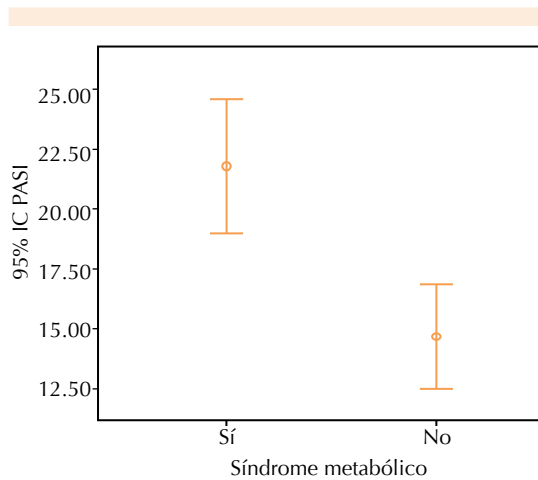


Figura 1. Asociación entre síndrome metabólico y psoriasis severa.

La edad, los años de evolución de la psoriasis, la presencia o ausencia de artropatía y el consumo de alcohol no se asociaron con la gravedad de la psoriasis.

El tratamiento actual contra la psoriasis era tópico en 51.5%, sistémico convencional (ciclosporina, metotrexato o fototerapia) en 30%, biológico en 17% y sistémico convencional + biológico en 1.5% (Cuadro 2).

Síndrome metabólico

El 45% de los pacientes (24% de hombres y 21% de mujeres, $p=0.22$) reunió los criterios de síndrome metabólico. Al analizar cada componente del síndrome metabólico, según criterios de la ATP III, había obesidad abdominal (cintura mayor de 102 cm en varones y mayor de 88 cm en mujeres) en 51% de pacientes, hipertriglicéridemia (triglicéridos de más de 150 mg/dL o recibir tratamiento hipolipemiante) en 40%; la mayoría de éstos (70%) eran hombres y sólo 30% eran mujeres.

Se encontró hipercolesterolemia (HDL menor de 50 mg/dL en mujeres y de 40 mg/dL en varones)

Cuadro 2. Características de la psoriasis

	Núm.	Porcentaje	Desviación estándar	IC 95%
Artropatía				
No	112	85	78.59	14.51
Sí	20	15	14.03	6.15
Antecedentes familiares				
No	67	51	47.01	11.25
Sí	65	49	45.61	11.08
Tratamiento				
Tópico	68	51.5	47.71	11.34
Sistémico	40	30	28.07	8.69
Biológico	22	17	15.43	6.45
Sistémico + biológico	2	1.5	1.40	1.94
Sexo				
Femenino	53	40	37.19	10.01
Masculino	79	60	55.43	12.22
PASI				
<10	44	33	30.87	9.12
>10	88	67	61.75	12.90

en 23% de las mujeres y 40% de hombres, así como hipertensión arterial en 40% e intolerancia a la glucosa en 22%.

Se encontró asociación del síndrome metabólico con la gravedad de la psoriasis ($p=0.001$), así como con las variables esperadas, como la edad, el índice de masa corporal y el tabaquismo. No se encontró relación con los años de evolución, la presencia o ausencia de artropatía psoriásica ni con el tratamiento actual contra la psoriasis (Cuadro 3).

Hábitos tóxicos

El 43% de los hombres y 65% de mujeres refirieron no consumir ninguna cantidad de alcohol a la semana. El consumo era prudencial en 29% de los hombres y 6% de mujeres, de riesgo bajo en 7% de hombres y 6% de mujeres, de riesgo alto en 8% y 0.6% de mujeres y perjudicial en 11% de hombres y 2.5% de mujeres.

**Cuadro 3.** Variables asociadas con el síndrome metabólico

Variables	Con síndrome metabólico	Sin síndrome metabólico	p
Sexo			0.21
Femenino	28	25	
Masculino	32	47	
Tratamiento			0.53
Tópico	28	40	
Sistémico	22	18	
Biológico	9	13	
Biológico + sistémico	1	1	
Artropatía			0.12
Sí	17	45	
No	43	27	
Antecedentes familiares de psoriasis			0.02
Sí	43	57	
No	17	15	
Tabaquismo			0.001
No	28	13	
Fumador	19	44	
Ex fumador	13	15	
Alcohol			0.38
No	14	16	
Social-prudencial	17	20	
Riesgo bajo	19	18	
Riesgo elevado	7	14	
Perjudicial	3	4	
PASI			0.001
<10	11	33	
>10	49	39	

Eran fumadores 48% de los pacientes (62% hombres y 38% mujeres) y ex fumadores 21%. La cantidad media de cigarrillos consumidos al día era de 23.8 ± 15.5 en hombres y de 16.2 ± 8.87 en mujeres ($p=0.002$).

El consumo de alcohol no se relacionó con la gravedad de la psoriasis, mientras que sí hubo relación entre el tabaquismo y la gravedad de la psoriasis, con PASI mayor en pacientes fumadores ($p=0.01$), en comparación con los no fumadores o ex fumadores. La cantidad de cigarrillos consumidos al día o los años de

fumar no se relacionaron con mayor gravedad de la psoriasis.

Estudio comparativo de los pacientes según la edad

Al dividir a los pacientes en dos grupos de edad (18-35 y 36-55 años) se encontraron valores de presión arterial elevada, glucemia elevada e hipertrofia del ventrículo izquierdo con mayor frecuencia en el grupo de edad de 36 a 55 años ($p=0.00$); en este grupo de edad también fueron más frecuentes la obesidad, la diabetes mellitus y el síndrome metabólico ($p=0.001$).

El tabaquismo fue más frecuente en el grupo de menor de edad ($p=0.00$). Sin embargo, los pacientes del segundo grupo que fuman consumen mayor número de cigarrillos al día ($p=0.00$). La prueba de dependencia del tabaco no mostró diferencias en los dos grupos.

A diferencia del tabaco, el consumo elevado y perjudicial del alcohol fue más frecuente en el segundo grupo en hombres y en mujeres ($p=0.00$).

Por grupos de edad no se encontraron diferencias estadísticas de artropatía psoriásica, en la gravedad de la psoriasis ni en el tipo de tratamiento prescrito contra ésta. Los antecedentes familiares de psoriasis fueron mucho más frecuentes en el primer grupo ($p=0.00$).

Análisis multivariado

En el análisis de regresión lineal simple, las variables que se asociaron con la gravedad de la psoriasis fueron el consumo de alcohol, el tipo de tratamiento contra la psoriasis y el síndrome metabólico. Cuando se tiene en cuenta la edad, la única variable relacionada con la gravedad de la psoriasis fue el tipo de tratamiento (Cuadro 4).



Cuadro 4. Análisis de regresión lineal múltiple, tras normalizar la variable PASI y controlado por las variables

Modelo	Coeficientes ^a			t	Sig.
	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados		
	B	Error típico	Beta		
1 Constante	2.129	.208		10.250	.000
PASI	-.657	.116	-.622	-5.651	.000
Alcoholismo	.359	.089	.834	4.025	.020
Tabaquismo	-.294	.111	-.465	-2.655	.019
Antecedentes familiares de psoriasis	-.068	.094	-.058	-.716	.476
Tratamiento	-.085	.126	-.137	-.676	.001
Sexo	.212	.124	.209	1.717	.089

^aVariable dependiente: síndrome metabólico.

DISCUSIÓN

La definición de síndrome metabólico incluye muchos factores de riesgo cardiovasculares, modificables a través de cambios en el estilo de vida y en ocasiones a partir de tratamiento farmacológico.

La prevalencia de este síndrome ha aumentado en todo el mundo y recientemente se le ha relacionado con procesos inflamatorios crónicos, como la psoriasis.

Aunque la prevalencia del síndrome metabólico varía en función del país y de los criterios utilizados, se estima que varía de 15 a 47% de la población general en todo el mundo.

Las prevalencias publicadas varían de acuerdo con las organizaciones que las emiten; según los Criterios de la Organización Mundial de la Salud, la prevalencia en México es de 14% y, según los criterios ATP-III, asciende hasta 27%; por tanto, existen 6.7 a 14.3 millones de mexicanos afectados según los criterios de la Organización Mundial de la Salud y los ATP-III, respectivamente.

Numerosos estudios recientes relacionan la psoriasis, sobre todo las formas moderadas o graves,

con mayor prevalencia de síndrome metabólico o con alguno de sus componentes de manera aislada. Esta asociación comienza en la cuarta o quinta décadas de la vida y se incrementa con la edad.

En nuestro estudio encontramos una asociación significativa entre la aparición del síndrome metabólico dependiente de la severidad de la psoriasis estimada por PASI. Asimismo, se encontró que el hábito etílico y el tratamiento de la psoriasis también dependían de la severidad de ésta.

Se trata de un estudio transversal, por lo que no es posible determinar en este momento qué sucede primero: la aparición del síndrome metabólico o la psoriasis y su severidad. Es posible que la depresión, los hábitos alimenticios, el sedentarismo, el alcoholismo y el estrés que genera la enfermedad favorezcan la obesidad en pacientes predispuestos y sea la obesidad lo que favorezca la psoriasis.

Al tratarse de un estudio realizado en un centro hospitalario es probable que exista sesgo de selección hacia los casos más graves de psoriasis en placas; riesgo que se trató de minimizar mediante el tamaño de la muestra.



CONCLUSIONES

Encontramos una prevalencia alta de síndrome metabólico y de cada uno de sus componentes, especialmente de obesidad, con relación importante de ese síndrome con la gravedad y tratamiento de la psoriasis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gelfand JM, Yeung H. Metabolic syndrome in patients with psoriatic disease. *J Rheumatol Suppl* 2012;89:24-28. doi:10.3899/jrheum.120237.
2. Bell LM, Sedlack R, Beard CM, Perry H, et al. Incidence of psoriasis in Rochester, Minn., 1980-1983. *Arch Dermatol* 1991;127:1184-1187.
3. Vena GA, Altomare G, Ayala F, Berardesca E, et al. Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: a 5-year observational study from a national primary care database. *Eur J Dermatol* 2010;20:593-598.
4. Jurado SCF y col. Psoriasis y síndrome metabólico. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2013;22.
5. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 2003;361:1197-1204.
6. Ferrándiz C, Pujol RM, García-Patos V, Bordas X, Sman-día JA. Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:867-873.
7. Kaur I, Handa S, Kumar B. Natural history of psoriasis: a study from Indian subcontinent. *J Dermatol* 2007;24:230-234.
8. Andressen C, Henseler T. Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories. *Hautarzt* 2002;33:214-217.
9. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, Hiremagalore R, et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet* 2008;78:827-851.
10. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, Jones AB, et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet* 2009;6:813-820.
11. Mallon E, Newson R, Bunker CB. HLA-Cw6 and the genetic predisposition to psoriasis: a meta-analysis of published serologic studies. *J Invest Dermatol* 1999;113:693-695.
12. Duffy DL, Spelman LS, Martin NG. Psoriasis in Australian twins. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:428-434.
13. Gudjonsson JE, Thorarinsson AM, Sigurgeirsson B, Kristinsson KG, Valdimarsson H. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. *Br J Dermatol* 2003;149:530-534.
14. Leal L, Ribera M, Daudén E. Psoriasis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99:753-763.
15. Picardi A, Mazzotti E, Gaetano P, Cattaruzza MS, et al. Stress, social support, emocional regulation, and exacerbation of diffuse plaque psoriasis. *Psychosomatics* 2005;46:556-564.
16. Schmid-Ott G, Jaeger B, Boehm T, Langer K, et al. Immunological effects of stress in psoriasis. *Br J Dermatol* 2009;160:782-785.
17. Michaëlsson G, Gustafsson K, Hagforsen E. The psoriasis variant palmoplantar pustulosis can be improved after cessation of smoking. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:737-738.
18. Gerdes S, Zahl VA, Weichenthal M, Mrowietz U. Smoking and alcohol intake in severely affected patients with psoriasis in Germany. *Dermatology* 2010;220:38-43.
19. Daudén E, Castañeda S, Suárez C, García-Campayo J, et al. Integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. Working Group on Psoriasis-Associated Comorbidities. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103:1-64.
20. Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *Br J Dermatol* 2005;153:706-714.
21. Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol* 2010;49:1351-1361.
22. Morell L, Carrascosa JM, Ferrándiz C, García-Bustinduy M, et al. Clinical characteristics and disease course in patients treated with efalizumab following suspension of marketing authorization by the European medicines agency: a multicenter observational study. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102:354-364.
23. Camargo CM, Brotas AM, Ramos-e-Silva M, Carneiro S. Isomorphic phenomenon of Koebner: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013;31:741-749.
24. Attwa E, Swelam E. Relationship between smoking-induced oxidative stress and the clinical severity of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:782-787. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03860.x.
25. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009;129:1339-1350.
26. Ghoreschi K, Weigert C, Röcken M. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25:574-580.
27. Nograles KE, Davidovici B, Krueger JG. New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg* 2010;29:3-9.
28. Griffiths CE, Barker JN. Psoriasis 1: pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007;370:263-271.
29. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Kaloudi O, et al. Psoriasis arthritis: a systematic review. *Int J Rheum Dis* 2010;13:300-317.
30. Syed ZU, Khachemoune A. Inverse psoriasis: case presentation and review. *Am J Clin Dermatol* 2011;12:143-146.
31. Baran R. The burden of nail psoriasis: an introduction. *Dermatology* 2010;221:1-5.



32. Zeichner JA, Lebwohl MG, Menter A, Bagel J, et al. Optimizing topical therapies for treating psoriasis: a consensus conference. *Cutis* 2010;86:5-31.
33. Fonseca E, Paradelo S, Rodríguez Lozano J, Fernández Torres R. Guías para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave con terapias biológicas. En: Fonseca E. *Terapias biológicas para la psoriasis*. Madrid, 2009:117-136.
34. Naldi L, Mercuri SR. Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatol Ther* 2010;23:114-118.
35. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol* 2013;8:4-6.
36. Pais R, Silaghi H, Silaghi AC, Rusu ML, Dumitrascu DL. Metabolic syndrome and risks of subsequent colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2009;15:5141-5148.
37. Arias-Santiago S, Orgaz-Molina J, Castellote-Caballero L, Arrabal-Polo MA, et al. Atheroma plaque, metabolic syndrome and inflammation in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol* 2012;22:337-344.
38. Cohen AD, Weitzman D, Dreier J. Psoriasis and hypertension: a case-control study. *Acta Derm Venereol* 2010;90:23-26.
39. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus. A systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol* 2012;1-8. doi: 10.1001/2013.jamadermatol.406.
40. Espinola-Klein C, Gori T, Blankenberg S, Munzel T. Inflammatory markers and cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Front Biosci* 2011;16:1663-1674.
41. Shibata S, Tada Y, Hau C, Tatsuta A, et al. Adiponectin as an anti-inflammatory factor in the pathogenesis of psoriasis: induction of elevated serum adiponectin levels following therapy. *Br J Dermatol* 2011;164:667-670.
42. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, et al. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J* 2010;31:1000-1006.
43. Gelfand JM, Berlin J, Van Voorhees A, Margolis DJ. Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis: results from a population-based study in the United Kingdom. *Arch Dermatol* 2003;139:1425-1429.
44. Hayes J, Koo J. Psoriasis: depression, anxiety, smoking, and drinking habits. *Dermatol Ther* 2010;23:174-180.
45. Bronsard V, Paul C, Prey S, Puzenat E, et al. What are the best outcome measures for assessing quality of life in plaque type psoriasis? A systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:17-22.
46. Kurd SK, Gelfand JM. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003-2004. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(2):218-224. doi: 10.1016/j
47. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Boada A. A new era in the management of psoriasis? The biologics: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:81-87. doi: 10.1016.
48. Mak RK, Hundhausen C, Nestle FO. Progress in understanding the immunopathogenesis of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100:2-13.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Sensibilidad y especificidad de ZAP Tnl/Mio vs *Triage Cardiac* para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio

DISPOSITIVOS ZAP

Domínguez-Hernández M¹, Corona-de-los-Santos C², Adalid-Arellano D³, López-Pelcastre L⁴

Resumen

ANTECEDENTES: debido a que hoy en día las enfermedades cardiovasculares son causa importante de morbilidad y mortalidad, el diagnóstico del infarto agudo de miocardio debe ser rápido y oportuno. El rendimiento y la utilidad diagnóstica de una prueba cualitativa de inmunocromatografía rápida ayudan a disminuir significativamente la morbilidad y mortalidad.

OBJETIVO: determinar la sensibilidad y especificidad de ZAP Tnl/Mio vs *Triage Cardiac* en el diagnóstico de infarto agudo de miocardio.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio observacional, descriptivo, prospectivo y transversal efectuado en pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio con un tiempo de evolución entre 3 y 12 horas de inicio de los síntomas atendidos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México entre el 1 de octubre y el 31 de diciembre de 2014. Se midieron cualitativa y cuantitativamente los biomarcadores troponina I/mioglobina. Para el análisis estadístico se utilizó χ^2 con corrección de Yates y prueba exacta de Fisher, además de la prueba de Kappa para el análisis de la concordancia. De la cuales 107 (63%) fueron del sexo masculino y 63 (37%) del sexo femenino

RESULTADOS: se procesaron 170 muestras, de las que 100 hombres y 57 mujeres tuvieron elevación de troponina I/mioglobina. La edad media fue de 64 años. En la tabla de contingencia se observó la asociación entre filas y columnas y se consideró estadísticamente significativa. La curva ROC demostró similitud en la sensibilidad y especificidad entre ambos métodos.

CONCLUSIONES: el infarto agudo de miocardio predominó en los pacientes masculinos con edad media de 64 años. La prueba cualitativa ZAP tuvo sensibilidad y especificidad similares a la prueba *Triage Cardiac* con concordancia considerable.

PALABRAS CLAVE: infarto agudo de miocardio, troponina I, mioglobina.

¹ Médico patólogo clínico, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General Dr. Gaudencio González Garza.

² Jefatura de Área de Transfusiones.

³ Jefatura del servicio de Admisión Continua Adultos.

⁴ Jefatura de Laboratorio Central de Análisis Clínicos. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México.

Recibido: octubre 2015

Aceptado: enero 2016

Correspondencia

Dr. Martín Domínguez Hernández
Centro Médico Nacional La Raza
Zaachila y Jacarandas s/n
02990 Ciudad de México

Este artículo debe citarse como

Domínguez-Hernández M, Corona-de-los-Santos C, Adalid-Arellano D, López-Pelcastre L. Sensibilidad y especificidad de ZAP Tnl/Mio vs *Triage Cardiac* para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio. Med Int Méx. 2016 mar;32(2):201-208.

Med Int Méx. 2016 March;32(2):201-208.

DISPOSITIVOS ZAP

Sensitivity and specificity of ZAP TnI/ Mio vs Triage Cardiac for the diagnosis of acute myocardial infarction

Domínguez-Hernández M¹, Corona-de-los-Santos C², Adalid-Arellano D³, López-Pelcastre L⁴

Abstract

BACKGROUND: As cardiovascular disease is now a major cause of morbidity and mortality, the diagnosis of acute myocardial infarction (AMI) should be quick and timely. The performance and diagnostic utility of a qualitative immunochromatographic rapid test helps to significantly reduce morbidity and mortality.

OBJECTIVE: To determine the sensitivity and specificity of ZAP TnI/Mio vs Triage Cardiac for the diagnosis of AMI.

MATERIAL AND METHOD: An observational, descriptive, prospective and transversal study was performed on patients within 3 and 12 hours of a suspected onset of AMI. Data was collected over a period from October 1 to December 31, 2014. Biomarkers troponin I/myoglobin were measured qualitatively and quantitatively. For statistical analysis, χ^2 with Yates correction, Fisher's exact test and the Kappa test were used to allow calculation on the degree of agreement.

RESULTS: From the 170 samples that were processed, 107 (63%) were from men and 63 (37%) from women, out of which 100 men and 57 women had elevated troponin I/myoglobin. The mean age was 64 years, χ^2 based on the association between rows and columns was observed in the contingency table and considered statistically significant. The ROC curve showed similar sensitivity and specificity in both methods.

CONCLUSIONS: Predominance in males with AMI was observed; the mean age was 64 years. The ZAP qualitative test had a sensitivity and specificity similar to the Triage Cardiac test with considerable agreement.

KEYWORDS: acute myocardial infarction; troponin I; myoglobin

¹ Médico patólogo clínico, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General Dr. Gaudencio González Garza.

² Jefatura de Área de Transfusiones.

³ Jefatura del servicio de Admisión Continua Adultos.

⁴ Jefatura de Laboratorio Central de Análisis Clínicos.

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México.

Correspondence

Dr. Martín Domínguez Hernández
Centro Médico Nacional La Raza
Zachila y Jacarandas s/n
02990 Ciudad de México

ANTECEDENTES

En la actualidad las enfermedades cardiovasculares son causa importante de morbilidad y mortalidad, sobre todo en los países industrializados.

Para poder tomar las medidas adecuadas de tratamiento es necesario que el diagnóstico de un infarto agudo de miocardio sea rápido y oportuno. En los últimos años se han incorporado múltiples marcadores de enfermedad



DISPOSITIVOS ZAP

cardiovascular para evaluar el daño al miocardio, la función de este músculo y los factores de riesgo cardiovascular.¹

La morbilidad y mortalidad por infarto agudo de miocardio guarda relación con la existencia o no de necrosis miocárdica; por tanto, los marcadores séricos de daño al miocardio destacan por su importante papel en el diagnóstico y en el pronóstico, y porque pueden usarse como guía para el tratamiento. En la actualidad, debido a la necesidad de diagnosticar rápidamente el infarto agudo de miocardio se están investigando nuevos marcadores séricos, como una prueba rápida a la cabecera del paciente, que ayuden a establecer el diagnóstico, sobre todo en los servicios de urgencias.²

El diagnóstico correcto y temprano de los pacientes ingresados al hospital con síntomas sugerentes de infarto agudo de miocardio es decisivo para garantizar el tratamiento adecuado y minimizar las lesiones en ese músculo y mejorar el resultado clínico.³

El diagnóstico preciso del infarto agudo de miocardio y la rápida evaluación de su severidad pueden influir en el pronóstico del paciente. Sin embargo, en muchos pacientes con dolor torácico agudo los resultados del electrocardiograma suelen ser ambiguos en las primeras horas después de un evento, incluso en pacientes con infarto demostrado. En tales casos, el electrocardiograma no puede mostrar las características clásicas de la elevación del segmento ST y nuevas ondas Q. Por lo tanto, en las primeras etapas no hay suficiente evidencia en estos pacientes para un diagnóstico claro y la estratificación del riesgo.⁴

Los marcadores bioquímicos, como la CK-MB, no se localizan específicamente en el músculo cardíaco. Las concentraciones sanguíneas de creatincinasa MB (CK-MB) pueden aumentar

como consecuencia de lesiones musculares agudas o crónicas, incluido el ejercicio intenso y los traumatismos.⁵

En situaciones como las señaladas, los biomarcadores cardíacos representan una herramienta muy valiosa para establecer el diagnóstico de infarto agudo de miocardio. La Sociedad Europea de Cardiología y el Colegio Americano de Cardiología (ESC-ACC) propusieron el uso de la troponina cardíaca (I o T) como el marcador más sensible y específico de infarto agudo de miocardio.⁶ Las troponinas son el pilar de apoyo de la evaluación clínica, la estratificación del riesgo y la indicación de tratamiento a los pacientes con sospecha de infarto de miocardio que acuden a los servicios de urgencias de los hospitales.⁷

La troponina T cardíaca fue la primera que se aisló; su peso molecular es de 33 kDa, y el de la troponina I cardíaca 23 kDa. Son moléculas mucho más ligeras que la isoforma-MB de la creatincinasa (86 kDa). Existen tres isoformas de la troponina I, de las que dos se expresan en el músculo esquelético: troponina I esquelética rápida y la troponina I esquelética lenta. La tercera troponina I sólo se encuentra en el músculo cardíaco. La troponina I cardíaca es un marcador bioquímico sumamente específico de daño al miocardio. Es el patrón de referencia para el diagnóstico bioquímico de necrosis miocárdica. La rápida liberación de la fracción citosólica de las troponinas permite su detección entre 3 y 12 h a partir del inicio de los síntomas, al igual que la creatincinasa MB. Alcanza su concentración máxima (sin trombolisis) entre las 12 h y el día 21 para la TnTc y 24 h para la Tnlc. Sus valores se normalizan entre los días 5 y 14, lo que refleja la liberación progresiva desde las miofibrillas durante el proceso de necrosis celular.^{8,9}

En el reciente trabajo de Morrow y su grupo los puntos de corte más predictivos de muerte o infarto agudo de miocardio en el síndrome

DISPOSITIVOS ZAP

coronario agudo fueron 0.1 ng/mL para la TnIc y 0.01 ng/mL para la TnTc, mientras que el límite recomendado para diagnosticar infarto agudo de miocardio es de 0.4 ng/mL para la TnIc y de 0.1 ng/mL para la TnTc. Existen varios comités de expertos que están trabajando en el desarrollo de un patrón de referencia internacional.¹⁰

La Sociedad Europea de Cardiología y el Colegio Americano de Cardiología recomiendan que el nivel de corte de la TnI sea el valor del percentil 99 de una población de referencia sana. Los valores por encima del percentil 99 se consideran anormales. La prueba Beckman Coulter Access® AccuTnI Troponina I establece el percentil 99 a 0.04 ng/mL, con lo que cualquier valor de TnI por arriba de esta cifra es anormal. Ninguna prueba rápida cualitativa puede alcanzar esa sensibilidad sin utilizar un equipo de medición.¹¹

La mioglobina es una hemoproteína citoplasmática soluble, con un peso molecular aproximado de 17 kDa y se encuentra en las células musculares. Se libera antes que otros marcadores cardiacos después de una necrosis o una lesión celular. Por lo general hay concentraciones elevadas en suero 2 a 3 horas después de un infarto de miocardio; su pico es a las 5 a 9 horas y regresa a valores normales entre las 24 y 36 horas. Debido a que la mioglobina coexiste en el músculo cardíaco y en el esquelético, las concentraciones sanguíneas pueden alterarse como resultado de distintas situaciones, entre ellas: traumatismos, isquemia, cirugía, ejercicio y una serie de enfermedades musculares degenerativas, con lo que pueden detectarse altas concentraciones de mioglobina en condiciones no relacionadas con un infarto agudo de miocardio.

De acuerdo con el Boletín 9076e de Beckman Coulter para el ensayo Access® Mioglobina, el rango esperado del ensayo en una población normal es de 14.3-65.8 ng/mL para mujeres y

17.4-105.7 ng/mL para hombres (en muestras de sangre y suero heparinizadas). La combinación en una sola prueba de mioglobina y TnI permite al usuario tener la ventaja de ambos marcadores: la detección temprana de daño muscular (mioglobina) y la alta especificidad de daño al músculo cardíaco (troponina I).¹²

“Decision Point Myoglobin/Troponin I/CK-MB Test” (licencia 38733, de Nanogen Point-of-Care Diagnostics Division) y *“Status First Myoglobin/Troponin I Test Kit”* (licencia 62208, de Princeton BioMeditech Corporation) son pruebas rápidas cualitativas por medio de inmunoensayo disponibles en el mercado. Estas pruebas tienen valores de corte de 80 ng/mL para la mioglobina y 0.5 ng/mL para TnI y 50 ng/mL para mioglobina y 1.5 ng/mL para TnI, respectivamente.

Los valores de corte no pueden compararse entre las pruebas, al menos que los valores de corte se hayan determinado con el mismo método. La prueba rápida cualitativa TnI/Mio está diseñada para no requerir un instrumento de medición. Al ser una prueba cualitativa, el límite alcanzado de sensibilidad de la TnI es de 0.5 ng/mL y 100 ng/mL para la mioglobina, con una lectura después de 15 minutos de aplicación de la muestra comparando los resultados con las pruebas de Beckman Access® AccuTnI™ y Beckman Access® Myoglobin, respectivamente.¹³ El objetivo de este estudio es determinar la sensibilidad y especificidad de ZAP TnI/Mio vs *Triage Cardiac* para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo, prospectivo y transversal efectuado en pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica con tiempo de evolución entre 3 y 12 horas de inicio de los síntomas atendidos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México, entre el 1 de octubre y el 31 de



DISPOSITIVOS ZAP

diciembre de 2014. Se utilizó un dispositivo de prueba cuantitativa de creatincinasa MB (CK-MB), troponina I-mioglobina.

El procedimiento de la prueba incluye la adición de varias gotas de una muestra de sangre entera o plasma recolectada con ácido diaminotriacético (EDTA) al orificio del dispositivo de prueba. Después de depositar la muestra en el orificio del dispositivo las células de sangre entera se separan del plasma por medio de un filtro incorporado al mismo. La muestra reacciona con conjugados de anticuerpos fluorescentes y pasa por el dispositivo por acción capilar. Los complejos de cada conjugado de anticuerpos fluorescentes se capturan en zonas determinadas, lo que produce análisis de unión específicos para cada analito. El dispositivo de prueba contiene: anticuerpos monoclonales murinos contra la CK-MB, mioglobina y troponina I, anticuerpos policlonales murinos contra la CK-MB y la mioglobina, anticuerpos policlonales de cabra contra la troponina I, tinte fluorescente, fase sólida y estabilizadores.

Obtención y preparación de la muestra. Para realizar el análisis se requieren muestras de sangre entera o plasma venosos recolectadas con ácido diaminotriacético (EDTA) como anticoagulante.

Las muestras de sangre se analizan en el dispositivo de prueba inmediatamente o en las 4 horas posteriores a su obtención. Si no pudiera completarse el análisis antes de 4 horas, el plasma debe separarse y almacenarse a -20 °C hasta que pueda analizarse.

Control de calidad y validación del método. Cada dispositivo de prueba consiste en un equipo para la determinación cuantitativa con dos materiales de control de concentraciones diferentes que se procesan automáticamente con cada muestra de paciente, solución de controles líquidos externos o muestra para pruebas de aptitud. Si

la comprobación automática de estos controles incorporados muestra que los resultados de los valores de los controles están dentro de los límites establecidos durante la fabricación, el lector ofrecerá un resultado para la muestra que se esté analizando. Si la comprobación automática de estos controles incorporados muestra que los resultados de los valores de los controles no están dentro de los límites establecidos durante la fabricación no se ofrecerá ningún resultado analítico. En su lugar, el lector mostrará una advertencia o un mensaje de error.

Las prácticas correctas de laboratorio indican que los controles externos deben analizarse con cada nuevo lote o remesa de material, o cada 30 días, y cuando así lo requiera el control de calidad estándar. Los controles deben analizarse del mismo modo que las muestras de pacientes.

Al analizar muestras de pacientes o controles externos, si un analito falla por alguna razón (la falla en un control incorporado o un control externo fuera del intervalo), no se ofrecerán resultados de pacientes.

Intervalos de medición

Troponina I: 0.05-30 ng/mL

Mioglobina: 5-500 ng/mL

Dispositivo cualitativo (troponina I/mioglobina). La prueba cualitativa Tnl/Mio es un ensayo inmunocromatográfico de fase sólida. La carcasa de plástico contiene una tira reactiva constituida por varias capas.

Obtención y preparación de la muestra. En la zona de aplicación se coloca una muestra de sangre total, plasma o suero utilizando un dispositivo de transferencia. La muestra se mueve a través del canal receptor por capilaridad. La prueba sólo comenzará cuando haya

DISPOSITIVOS ZAP

suficiente muestra para llenar por completo el canal receptor. La muestra migra a través de las membranas separadoras, que retrasan la migración de eritrocitos. En el separador de fibra de vidrio los anticuerpos detectores anti-troponina I cardíaca y la IgG leporida conjugada con oro coloidal se unen a la troponina I cardíaca de la muestra, formando complejos cromáticos. En la membrana separadora de nitrocelulosa, los anticuerpos monoclonales antimióglobina, conjugados con oro coloidal, se unen a la mioglobina de la muestra, formando complejos cromáticos. Éstos migran hacia la ventana de prueba, donde son capturados por otros anticuerpos murinos monoclonales antitroponina I cardíaca y antimióglobina, inmovilizándolos en las regiones de prueba de la membrana analítica de nitrocelulosa T y M, respectivamente. Los anticuerpos no conjugados continúan migrando hacia la banda de control, donde son capturados por anticuerpos cápricos policlonales antiinmunoglobulinas leporidas.

La aparición de una banda de color rojo a morado en la ventana de prueba en la posición T indica que la muestra contiene troponina I cardíaca en cantidad igual o mayor a 0.5 ng/mL. La aparición de una banda color rojo a morado en la ventana de prueba en la posición M indica que la muestra contiene mioglobina en cantidad igual o mayor a 100 ng/mL. La aparición únicamente de la banda de control indica que las concentraciones de troponina I cardíaca y mioglobina no se detectaron.

Para afirmar que un resultado es negativo es necesario esperar 15 minutos.

Control de calidad y validación del método

En todas las pruebas se utiliza como referencia la visualización de la banda de control que garantiza que la migración de la muestra fue completa.

Intervalos de medición

Lectura de resultados a los 15 minutos o menos.

Troponina I:	Positiva ≥ 0.5 ng/mL
	Negativa < 0.5 ng/mL
Mioglobina	Positiva ≥ 100 ng/mL
	Negativa < 100 ng/mL

RESULTADOS

Se procesaron 170 muestras de pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica con dolor torácico sugerente de cardiopatía isquémica en un periodo de ventana de 3 a 12 horas a partir del inicio de los síntomas. De las cuales 107 (63%) fueron de hombres y 63 (37%) de mujeres. Cien muestras de los hombres tuvieron concentraciones elevadas de troponina I-mioglobina y 57 muestras de pacientes femeninas. De los resultados negativos 7 muestras fueron de hombres y 6 de mujeres con valores normales (< 0.04 ng/mL) con valor $p < 0.05$ con corrección de Yates por tamaño de muestra.

Se observó que 34 pacientes masculinos menores de 60 años y 73 mayores a 60 años según la edad media calculada para estratificación y del sexo femenino 20 fueron menores de 60 años y 43 mayores de 60 años.

De acuerdo con el inicio de los síntomas se obtuvo mayor número de pruebas positivas con concentraciones elevadas de troponina I/mioglobina en cuadros clínicos mayores de 6 h con 89 muestras y 61 en menores a 6 h.

De los 170 pacientes, 74 (43.5%) eran diabéticos y de éstos 40 (54 %) tuvieron elevación de troponina I/mioglobina; además 71 (42%) pacientes eran hipertensos de los que 42 (59%) tuvieron elevación de troponina I/mioglobina, 24



DISPOSITIVOS ZAP

(70%) pacientes tuvieron ambos padecimientos y 25 (15%) pacientes no reportaron ninguna enfermedad asociada (Figura 1).

A partir del análisis de la curva ROC se obtuvo que con base en la sensibilidad y especificidad de ambos métodos (cualitativo y cuantitativo) existe concordancia (Figura 2).

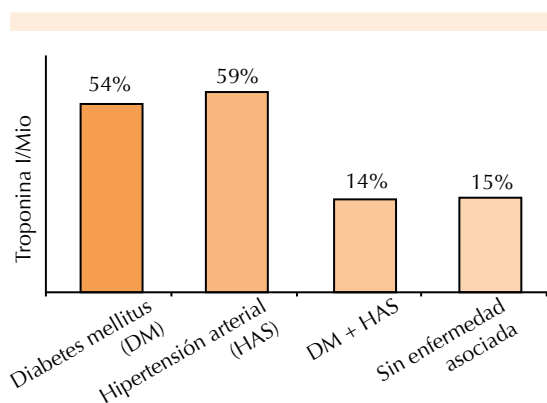


Figura 1. Relación diabetes mellitus e hipertensión arterial y asociación con cardiopatía isquémica.

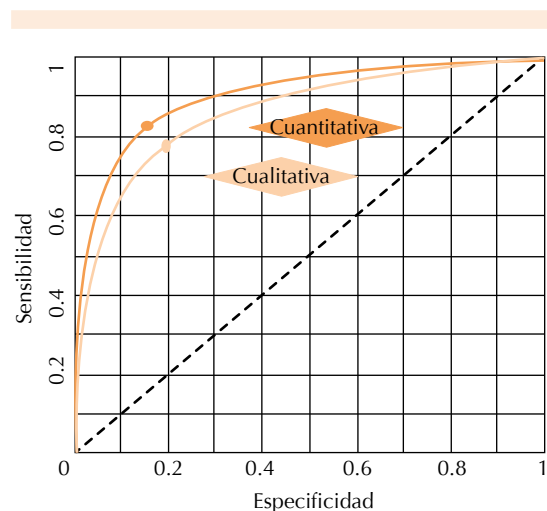


Figura 2. Curva ROC. Comparación entre el método cualitativo y cuantitativo.

De las muestras analizadas con el método cualitativo y cuantitativo se realizó una tabla de contingencia (Cuadro 1). Se calculó la sensibilidad de 83% y especificidad de 90%, así como sus valores predictivos positivos de 85% y negativos de 89% (Cuadro 2). De acuerdo con la χ^2 (0.9054) y χ^2 -crítica (18.42) se rechaza la hipótesis nula porque se observa la asociación entre filas y columnas en la tabla de contingencia y se considera estadísticamente significativa, con un valor de $p < 0.0001$.

CONCLUSIÓN

El infarto de miocardio refleja daño al músculo cardiaco debido a isquemia prolongada resultado del desequilibrio de perfusión entre la oferta y la demanda. El diagnóstico de cardiopatía isquémica debe ser temprano y oportuno porque de esta manera mejora significativamente la atención médica recibida con mejor pronóstico.

Durante el desarrollo de este estudio se observó predominio del género masculino con cardiopatía isquémica; la edad más frecuente fue más de 60 años. También se observó la relación entre enfermedades asociadas como: diabetes mellitus e hipertensión arterial, con mayor número de enfermos con hipertensión asociada con cardiopatía isquémica, de igual forma con predominio del sexo masculino.

Un punto importante fue el inicio de los síntomas para la determinación analítica de las pruebas, para el método cualitativo ZAP Tnl/Mio por la

Cuadro 1. Tabla de contingencia del método cualitativo en comparación con el método cuantitativo

	Triage		Total
	Pos	Neg	
ZAP	57	10	67
	11	92	103
	68	102	170

DISPOSITIVOS ZAP

Cuadro 2. Cálculo de valores operativos con tabla de contingencia para la prueba cualitativa versus prueba cuantitativa ($p < 0.05$).

Concepto	Valor	Tamaño de muestra	Intervalo de confianza (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
Sensibilidad	0.8382	68	0.7962	0.8802
Especificidad	0.9019	102	0.8568	0.9470
Valor predictivo positivo	0.8507	67	0.8081	0.8933
Valor predictivo negativo	0.8932	103	0.8485	0.9379
Razón de verosimilitud positiva	9.2222		8.7510	9.6901
Razón de verosimilitud negativa	0.1792		0.1702	0.1882
χ^2 con corrección de Yates	0.9054			
Kappa	0.7420			

elevada sensibilidad para el tamizaje de pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica y el método cuantitativo *Triage Cardiac* como prueba para determinar la evolución de la enfermedad posterior a un tratamiento debido a su especificidad, que aporta la información para especificar si el tratamiento que recibió disminuyó las concentraciones plasmáticas de estos biomarcadores. La prueba cualitativa ZAP tuvo sensibilidad y especificidad similares a las de la prueba *Triage Cardiac* con concordancia considerable. El rendimiento y la utilidad diagnóstica de una prueba cualitativa de inmunocromatografía rápida como ZAP favorece de manera notable la función de las áreas clínicas críticas al precisar el margen de error y descartar los falsos negativos.

REFERENCIAS

- Ministerio de Salud, Departamento de Estadísticas e Información de Salud. Mortalidad de ambos sexos, según principales causas específicas de defunción, Chile 2006. Disponible en: <http://www.minsal.cl/> [Consultado el 16 de noviembre de 2009].
- Hisamuddin NAR, Suhailan M. International Journal of Emergency Medicine 2011, 4:67 <http://www.intjem.com/content/4/1/67>.
- De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. Circulation 2004; 109(10):1223-1225.
- Lovaso R, Ramirez J, Nizou JY, Le Saux D, Richard V, Talarmin A. Clinical and Vaccine Immunology 2011;18(3): 414-417.
- Triage® Cardiac Panel 22369es Rev. H ©2009 Inverness Medical; 3:40.
- The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008. 29:2909-2945.
- Kelley WE, Januzzi JL, Christenson RH. Increases of cardiac troponin in conditions other than acute coronary syndrome and heart failure. Clin Chem 2009;55:2098-112.
- 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.
- Galán A. Diagnóstico bioquímico de la isquemia coronaria aguda. MedClin (Barc) 2000; 115:671-6.
- 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 a nearly invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. JAMA 2010; 286:2405-12.
- Apple FS, Wu AH, Jaffe AS. European Society of Cardiology and American College of Cardiology guidelines for redefinition of myocardial infarction: how to use existing assays clinically and for clinical trials. Am Heart J 2002 Dec; 144(6):981-6.
- Beckman Coulter Myoglobin assay package insert, August 2002. Beckman Coulter, Inc. Fullerton, CA 92835.
- Monografía Dispositivo ZAP Troponina I/Mioglobina GAHP PHARMA Pag-7 Prueba ZAP Tnl/Mio.



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/

LÍNEAS 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.



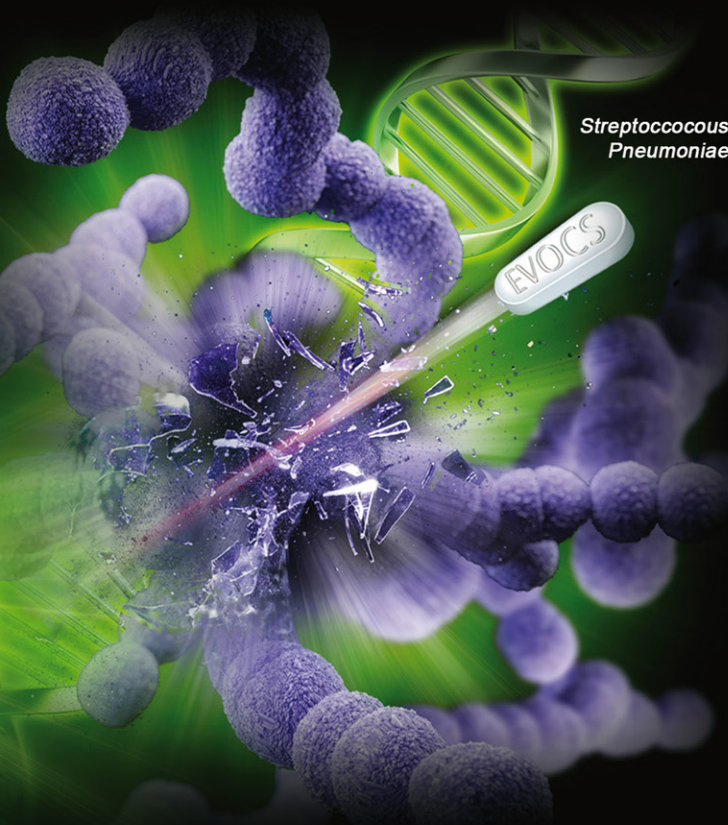
En Infecciones
respiratorias

EVOCS[®] III

levofloxacin

Una toma al día.¹

Alto índice de cumplimiento
de tratamiento.¹



*Streptococcus
Pneumoniae*

Impida su evolución desde el **DNA**



REFERENCIAS 1.- M. File, Thomas Jr., Segrett John, Dumbor Lala, et al. A Multicenter, Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of Intravenous and/or Oral Levofloxacin Versus Ceftriaxone and/or Cefuroxime Axetil in Treatment of Adults with Community-Acquired Pneumonia. *Antimicrobial agents and Chemotherapy*. Sep 1997, vol. 41 No. 9, pp.1965-1972. No. de Ingreso SSA: 153300202C8561





Idarucizumab: el antídoto contra dabigatrán

García-Frade Ruiz LF

Resumen

En todas las indicaciones actuales, la administración de dabigatrán provee una anticoagulación eficaz, con un perfil de sangrado favorable sin necesidad de vigilancia por laboratorio. No obstante, la administración de cualquier anticoagulante aumenta el riesgo de sangrado; el efecto anticoagulante de los antagonistas de la vitamina K es habitualmente revertido en situaciones de urgencia con combinaciones de plasma fresco congelado, vitamina K, concentrado de complejo de protrombina o factor VII recombinante. No obstante que los anticoagulantes orales no cumarínicos (nuevos anticoagulantes orales, AONC) tienen vida media corta y breve duración de su efecto anticoagulante, se ha desarrollado un antídoto específico contra dabigatrán. Idarucizumab revierte la inhibición en la formación de fibrina inducida por dabigatrán en voluntarios sanos y esto se correlaciona con corrección de la anticoagulación sistémica. La traducción a la reversión del sangrado en los pacientes requiere investigaciones clínicas que se realizan actualmente, por lo que esperamos contar en breve con este recurso adicional para la seguridad de nuestros pacientes que en un momento dado así lo requieran.

PALABRAS CLAVE: dabigatrán, anticoagulación, idarucizumab.

Med Int Méx. 2016 March;32(2):209-212.

Idarucizumab: the antidote against dabigatran.

García-Frade Ruiz LF

Abstract

In all current indications, administration of dabigatran provides effective anticoagulation with favorable bleeding profile without laboratory monitoring. However, the use of any anticoagulant increases the risk of bleeding, the anticoagulant effect of vitamin K antagonists is usually reversed in emergency situations with combinations of fresh frozen plasma, vitamin K, prothrombin complex concentrate or recombinant factor VII. However non-coumarin oral anticoagulants (AONC, new oral anticoagulants) have a short half-life and short duration of its anticoagulant effect, it has been developed a specific antidote against dabigatran. Idarucizumab reverses the inhibition in the formation of fibrin dabigatran induced in healthy volunteers and this correlates with a correction of systemic anticoagulation. Translation to reverse bleeding in patients requires clinical investigations currently ongoing, so we hope to have soon this extra resource for the safety of our patients that at any given time require it.

KEYWORDS: dabigatran; anticoagulation; idarucizumab



Medicina Interna, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Recibido: 11 de agosto 2015

Aceptado: noviembre 2015

Correspondencia

Dr. Luis Fernando García-Frade Ruiz
doctorfrade@gmail.com
doctorfrade@starmedia.com

Este artículo debe citarse como

García-Frade Ruiz LF. Idarucizumab: el antídoto contra dabigatrán. Med Int Méx. 2016 mar;32(2):209-212.

Senosian®

ANTECEDENTES

El anticoagulante oral, inhibidor directo de la trombina, etexilato de dabigatrán, actualmente está aprobado en más de 80 países para su administración en la prevención de accidentes cerebrovasculares, con base en su superioridad en la reducción de éstos con dosis de 150 mg cada 12 horas y la no inferioridad en la prevención con dosis de 110 mg cada 12 horas comparado con el adecuado control (INR 2.0-3.0) con antagonistas de la vitamina K en el estudio *RE-LY*. El sangrado mayor ocurrió con incidencia similar a la de warfarina en los pacientes tratados con dosis estándar, mientras que fue menor con dosis de 110 mg dos veces al día. En los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa, la dosis de dabigatrán de 150 mg dos veces al día mostró menores sangrados que la warfarina, mientras que en los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor (reemplazo total de cadera o de rodilla) el riesgo de sangrado mayor fue similar con dabigatrán 150 y 220 mg una vez al día, en comparación con enoxaparina.

Qué tenemos hoy día

Los antagonistas de la vitamina K tienen vida media larga (acenocumarina 10 h, warfarina 36-48 h) y para revertir sus efectos anticoagulantes existe el concentrado de complejo de protrombina (con acción en los siguientes minutos de su administración) y la vitamina K (con acción en las siguientes horas tras su administración), mientras que dabigatrán tiene una vida media de 12-14 h y en la mayor parte de los casos de hemorragia leve y moderada basta con la interrupción del fármaco uno o dos días para restaurar la hemostasia.¹ En los pacientes con hemorragia que pone en riesgo la vida se han citado las siguientes posibles intervenciones, según el caso: hemodiálisis (porque dabigatrán tiene baja unión a proteínas plasmáticas, con remoción de más de la mitad del fármaco a las

2 h), carbón activado, siempre que éste se haya ingerido en las 2 horas previas, administración de concentrado de complejo de protrombina o de factor VII recombinante.²

Algunos investigadores que realizaron los estudios de prevención en cirugía ortopédica mayor, fibrilación auricular no valvular y enfermedad tromboembólica venosa con los nuevos anticoagulantes, realizaron un estudio cuyo objetivo era describir el tratamiento del sangrado mayor al evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo (seis meses o más) del dabigatrán comparado con warfarina. En ese análisis se evaluaron los sangrados ocurridos en cinco grandes estudios fase III con 27,419 pacientes tratados durante 6 a 36 meses. Los pacientes con sangrado mayor en el grupo de dabigatrán (627 de 16,755) fueron sujetos de edad avanzada, bajas depuraciones de creatinina (aspecto en el que se ha insistido en otras publicaciones) y administración más frecuente de ácido acetilsalicílico o de antiinflamatorios no esteroideos que los tratados con warfarina (407 de 10,002). Las conclusiones fueron que los pacientes que experimentaron sangrado mayor con dabigatrán requirieron mayor número de transfusiones sanguíneas, pero recibieron menos plasma, requirieron menor estancia en la terapia intensiva y tuvieron menor mortalidad en comparación con los pacientes con sangrados mayores por warfarina.¹

En todas las indicaciones actuales, dabigatrán provee una anticoagulación eficaz, con perfil de sangrado favorable sin necesidad de vigilancia por laboratorio. No obstante, la administración de cualquier anticoagulante aumenta el riesgo de sangrado; el efecto anticoagulante de los antagonistas de la vitamina K habitualmente es revertido en situaciones de urgencia con combinaciones de plasma fresco congelado, vitamina K, concentrado de complejo de protrombina o factor VII recombinante. No obstante que los anticoagulantes orales no cumarínicos (nuevos



Esmisen. Kastandi Senovital.

anticoagulantes orales, AONC) tienen vida media corta y corta duración de su efecto anti-coagulante, se desarrolló un antídoto específico contra dabigatrán cuyas características generales del fragmento aDabi-Fab se comentan a continuación, así como su unión al inhibidor directo de la trombina con reversión de sus efectos anticoagulantes *in vitro* e *in vivo*.

Antídoto

Se inmunizaron ratones con haptenos derivados de dabigatrán para generar anticuerpos monoclonales específicos para dabigatrán. La inhibición funcional de la actividad de dabigatrán se midió a través del tiempo de trombina (TT). Posteriormente se prolongaron los tiempos de coagulación en presencia de dabigatrán y cuando se agregaron los anticuerpos específicos éstos se revirtieron de manera dependiente de la concentración. La neutralización del efecto del anticoagulante y sus anticuerpos es equimolar. La administración sola de los anticuerpos sin dabigatrán no genera efectos en los tiempos de coagulación.³

El antídoto posee alta afinidad por el dabigatrán, que es 350 veces más fuerte que la afinidad de éste por la trombina.³

Reversión de la anticoagulación *in vivo*

Se realizó una infusión de dabigatrán en ratas y posterior a 20 minutos se alcanzaron concentraciones de 200 ng/min y se continuó la infusión durante 30 min para mantener esas concentraciones en el grupo control y en el grupo que recibió aDabi-Fab. La administración sola de dabigatrán prolongó el tiempo de trombina cuatro veces el control y dos veces el tiempo parcial de tromboplastina. Tras la administración de una dosis única del antídoto se revirtió por completo la anticoagulación un minuto posterior a su infusión y esa corrección se mantuvo durante 25

minutos, no obstante que se continuó la infusión de dabigatrán.³

Estudio en voluntarios sanos

Se realizó un estudio en voluntarios para conocer la capacidad de dabigatrán de inhibir la formación de fibrina a través de la medición de formación de fibrinopéptido A y la posterior restauración en la formación de fibrina una vez administrado el antídoto específico contra dabigatrán.⁴

Idarucizumab y dabigatrán fueron bien tolerados. El promedio inicial de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán mediante el tratamiento fue similar en los grupos. Existió inhibición completa del fibrinopéptido A a las 2.5 horas después de la administración de dabigatrán en el día 3, lo que correspondió con la concentración pico del anticoagulante.⁴

Hubo una regresión en la formación de fibrina con dosis crecientes de idarucizumab a 24, 45 y 95% de los valores de predabigatrán a los 30 min después de la administración de 1, 2 y 4 g, respectivamente (2.5 h después de la última dosis de dabigatrán). La anticoagulación sistémica y las concentraciones de dabigatrán en plasma se prolongaron posterior a la dosis del anticoagulante y se corrigieron las concentraciones control después de la administración de 2 y 4 g de idarucizumab de manera dosis dependiente.⁴

CONCLUSIONES

El antídoto específico contra el anticoagulante oral dabigatrán consiste en un fragmento Fab de anticuerpo monoclonal humanizado. Idarucizumab tiene las siguientes características:

- Se une de manera potente a dabigatrán, con afinidad mucho mayor que la de dabigatrán por la trombina.

Senosiain®

- No tiene efectos protrombóticos ni antitrombóticos, porque es altamente específico para dabigatrán.
- Vida media corta.
- Administración intravenosa.

Idarucizumab revierte la inhibición en la formación de fibrina inducida por dabigatrán en voluntarios sanos y esto se correlaciona con corrección de la anticoagulación sistémica. La traducción a la reversión del sangrado en los pacientes requiere investigaciones clínicas que actualmente se realizan, por lo que esperamos contar en breve con este recurso adicional para la seguridad de nuestros pacientes que en un momento así lo requieran.

REFERENCIAS

1. Majeed A, Hwang H, Connolly S, et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation* 2013;128:2325-2332.
2. García-Frade LF, Solís E. Los nuevos anticoagulantes orales: una realidad. *Med Int Mex* 2013;29.
3. Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013;121:3554-3562.
4. van Ryn J, Schmohl M, Pillu H, et al. Effect of dabigatran on the ability to generate fibrin at a wound site and its reversal by idarucizumab, the antidote to dabigatran, in healthy volunteers: an exploratory marker of blood loss. 87th Sci Sess 2014 of the American Heart Association (AHA), Chicago, 15-19 Nov 2014 (Poster).

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



nuevo
RaaS[®]
Telmisartán

40mg

80mg

Línea
cardiometabólica

LIOMONT



nuevo
RaaS[®]
Telmisartán

Línea
cardiometabólica





Virus de la influenza humana como ejemplo de enfermedad emergente en México

Gutiérrez-Salinas J¹, Mondragón-Terán P², García-Ortíz L³, Hernández-Rodríguez S¹, Romero-Domínguez E⁴, Ramírez-García S⁵, Núñez-Ramos NR⁵

Resumen

La pandemia de influenza causada por el nuevo virus H1N1 afectó a todos los continentes. En un mundo cada vez más globalizado, marcado por grandes inequidades sociales y con cambios climáticos evidentes, los virus de la influenza serán un riesgo permanente para la seguridad de la humanidad. Las enfermedades infecciosas permanecen entre las causas principales de muerte e incapacidad en todo el mundo. Los estudios de estas infecciones emergentes revelan las propiedades evolutivas de microorganismos patógenos y las relaciones dinámicas entre estos microorganismos, sus huéspedes y el ambiente. La respuesta adecuada ante una pandemia depende, en gran medida, de la detección oportuna, que puede lograrse mediante vigilancia epidemiológica eficiente. Desde el punto de vista de la salud pública, las áreas más vulnerables a la nueva pandemia de influenza son los países en vías de desarrollo y en especial los más pobres, por lo que, para ayudarlos, deben realizarse mayores esfuerzos.

PALABRAS CLAVE: A/H1N1, virus de la influenza, epidemia, pandemia, enfermedad emergente.

Med Int Méx. 2016 March;32(2):213-224.

Human influenza virus as example of emergent disease in Mexico.

Gutiérrez-Salinas J¹, Mondragón-Terán P², García-Ortíz L³, Hernández-Rodríguez S¹, Romero-Domínguez E⁴, Ramírez-García S⁵, Núñez-Ramos NR⁵

Abstract

The influenza pandemic caused by the new H1N1 virus affected all the continents. In a globalized world, with many social inequities and evident climate changes, influenza viruses are a permanent risk for mankind. Infectious diseases remain among the leading causes of death and disability worldwide. Studies of these emerging infections reveal the evolutionary properties of pathogenic microorganisms and the dynamic relationships between microorganisms, their hosts and the environment. During a pandemic, a rapid response relies on the capacity for early warning and diagnosis based on effective epidemiological surveillance. From a public health standpoint, most vulnerable areas for the new influenza pandemics include developing countries, particularly the poorest ones, so that the greatest effort must be made for helping these areas.

KEYWORDS: A/H1N1; influenza virus; epidemic; pandemic; emergent disease



¹ Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental, División de Investigación Biomédica.

² Laboratorio de Medicina Regenerativa e Ingeniería de Tejidos, División de Investigación Biomédica.

³ División de Medicina Genómica.

⁴ Laboratorio de Histocompatibilidad, Servicio de Laboratorio de Pruebas Especiales. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

⁵ Uromédica OSF, Ciudad de México.

Recibido: 27 de agosto 2015

Aceptado: diciembre 2015

Correspondencia

Dr. José Gutiérrez Salinas
Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental
División de Investigación Biomédica
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
San Lorenzo 502, 2º piso
03100 Ciudad de México
quauhtlicutli@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Gutiérrez-Salinas J, Mondragón-Terán P, García-Ortíz L, Hernández-Rodríguez S y col. Virus de la influenza humana como ejemplo de enfermedad emergente en México. Med Int Méx. 2016 mar;32(2):213-224.

Senosiain®

ANTECEDENTES

La influenza es una enfermedad respiratoria infecciosa aguda de origen viral que se propaga con rapidez y, aunque clínicamente suele aparentar una enfermedad benigna, suele provocar miles de muertes al año en todo el mundo. Una vez adquirida, los síntomas son muy parecidos a los del catarro común (o resfriado); pero estos síntomas se manifiestan abruptamente y suelen ser más severos, lo que provoca que el sujeto afectado deba ser hospitalizado porque suele complicarse con un cuadro de neumonía bacteriana.¹⁻³

Los virus de la influenza o gripe son un conjunto de virus que pertenecen a la familia de los ortomixovirus, que son virus de ARN de sentido negativo agrupados en cinco géneros: *a)* influenzavirus A, *b)* influenzavirus B, *c)* influenzavirus C, *d)* thogotovirus y *e)* isavirus. Los virus de influenza tipo A son antigénicamente muy variables, con lo que consiguen eludir al sistema inmunológico de sus huéspedes y son los implicados con más frecuencia en los brotes epidémicos y pandemias. Los virus de influenza tipo A se clasifican en subtipos basados en la antigenicidad de sus moléculas de superficie: hemagglutininas (16 subtipos, de H1 a H16) y neuraminidasas (9 subtipos, de N1 a N9). Estos virus tienen la capacidad de infectar, además del hombre, a cerdos, caballos, mamíferos marinos, aves de corral y muchas especies de aves silvestres. El tipo B tiene menor variabilidad antigénica y sólo afecta al hombre, mientras que el tipo C es más estable y sólo causa enfermedad respiratoria leve que afecta principalmente a humanos, pero se ha aislado también en cerdos.²⁻⁴

Los estudios filogenéticos han demostrado que el virus de la influenza tipo A tiene un linaje de genes especie-específica en el que las aves acuáticas y costeras parecen ser los reservorios naturales y los portadores asintomáticos de este

tipo de virus. En condiciones “salvajes”, el virus de la influenza tipo A no produce enfermedad en las aves silvestres que son su reservorio natural, lo que indica que este tipo de aves han desarrollado un sistema adecuado de adaptación natural en el que todas las variedades de VI-A (las variedades que contienen los 16 tipos de hemagglutininas y los 9 tipos de neuraminidasas) se han detectado en poblaciones de aves acuáticas, principalmente patos y gaviotas.⁵⁻⁷

Los virus de la influenza A que afectan a las aves se conocen como virus de la influenza aviar y pueden establecerse entre las aves de corral y causar dos formas de enfermedad. La primera es la influenza de baja patogenicidad, que es la forma como normalmente transportan las aves silvestres y generalmente causan infecciones asintomáticas o una forma leve de enfermedad respiratoria. La segunda forma es la influenza de alta patogenicidad, que se origina por mutaciones en el virus de baja patogenicidad y que afecta principalmente a aves de corral. En este tipo de aves, el virus de alta patogenicidad puede provocar hasta 100% de muertes en los animales infectados. Asimismo, unos pocos virus de la influenza tipo A se han adaptado a los mamíferos, incluidos los humanos, los cerdos, los caballos y los perros. En estas especies de mamíferos, los virus de la influenza tipo A causan enfermedades respiratorias con índices de morbilidad altos, pero índices de mortalidad bajos. Pueden ocurrir casos más severos cuando están asociados con otras enfermedades o con el debilitamiento, así como también en la infancia o en la vejez.¹⁻³

Aunque los virus de la influenza tipo A, B y C tienen una dinámica ecopidemiológica constante, los virus de la influenza tipo A (con todos sus subtipos) afectan a humanos, puercos y aves y son los mayores causantes de epizootias, endozootias, zoonosis y grandes pandemias y epidemias humanas que tienden a variar constantemente en el tiempo.⁵⁻⁸ Además, estos virus circulan

Esmisen® Kastandi Senovital

por todo el mundo porque su diseminación se favorece a través de las migraciones humanas y animales, favorecidas por la globalización, la pobreza, el hacinamiento, los conflictos sociales y el cambio climático.²⁻⁷

Estructura molecular y mecanismo de infección

Las estructuras de los virus de la influenza A, B y C son muy similares entre sí. El virus tiene una forma esférica con diámetro de 80 a 120 nanómetros y coexiste como partículas aisladas; sin embargo, el virus tipo C puede mostrar una estructura filamentososa de hasta 500 micrómetros de longitud en la que los virus están asociados entre sí formando una estructura semejante a un cordón en la superficie de las células infectadas.⁶⁻⁸ A pesar de estas variaciones, todos los tipos de virus tienen una composición igual entre sí (Figura 1). Los virus tienen una envoltura externa formada por dos tipos principales de glucoproteínas que rodean a una estructura central que contiene al genoma de ARN viral, así como otras proteínas. El ARN del virus de la

influenza es de cadena única y su genoma está repartido en siete u ocho pequeños fragmentos de ARN “en sentido negativo” que contienen uno o dos genes cada segmento. El genoma del virus de la influenza tipo A contiene 11 o 12 genes repartidos en ocho segmentos de ARN, que a su vez codifican para 11 o 12 proteínas con diversas funciones para el virus.⁷⁻⁹

En el virus de la influenza tipo A, los segmentos de ARN son: el segmento llamado NS que codifica a la proteína para exportación nuclear (NEP, también conocida como NS2), y a la proteína no estructural antagonista de la respuesta viral en el huésped tipo 1 (NS1). El segmento M codifica a la proteína de matriz M1 y a la proteína M2 que es un canal de iones. Asimismo, la hemoaglutinina (HA, que es una proteína de unión a receptor), la neuraminidasa (NA, que es una enzima que degrada ácido siálico), la nucleoproteína (NP) y las proteínas PB1, PB2 y PA (que son los componentes del complejo de la polimerasa de ARN viral) son codificados por sus correspondientes segmentos génicos de ARN viral. Además, se ha identificado a una proteína conocida como N40 que se expresa del gen PB1 y cuya función aún no se conoce con exactitud. Por otro lado, algunos virus expresan una proteína proapoptótica (es decir, que induce apoptosis, también conocida como muerte celular programada) llamada PB1-F2, que es codificada por el gen PB1. Dentro del virión, cada uno de los ocho segmentos de ARN forman un complejo ARN-proteína en el que el ARN está rodeado de la proteína NP y en uno de los extremos se encuentra el complejo de la polimerasa.

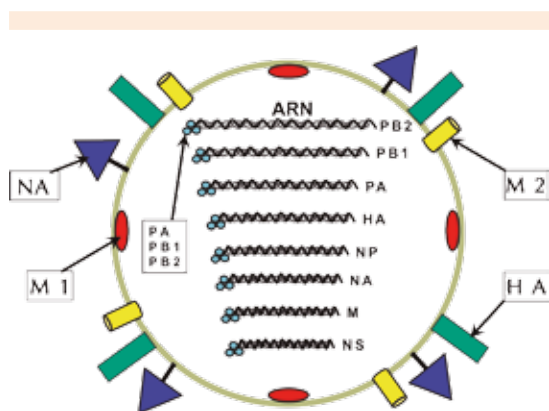


Figura 1. Esquema de la estructura general del virus de la influenza A. Las flechas indican los distintos tipos de proteínas, dentro del virus se ilustran los diferentes segmentos de ARN que codifican para las respectivas proteínas del virus. Los detalles pueden consultarse en el texto.

Durante la infección por el virus de la influenza tipo A, la proteína HA se une a receptores celulares que contengan residuos de ácido siálico terminal (del tipo α -2,6 o α -2,3, que se encuentran en aves o humanos, respectivamente), lo que permite la entrada del virus por un proceso de endocitosis. Así, la HA es el principal blanco de

Senosiain®

los anticuerpos en la respuesta inmunitaria del huésped y es, además, la principal proteína viral que tiene un cambio genético continuo, por lo que se ha usado como marcador en los distintos tipos de los virus de la influenza.^{8,9}

Una vez que el virus ha ingresado por endocitosis, la HA se rompe por acción de proteasas intracelulares que permiten la fusión de la envoltura viral con la envoltura del endosoma celular, lo que permite la acidificación de la vesícula endocítica. El cambio de pH permite a la proteína M2 (canal de iones) activarse y acidificar el interior del virón que permite activar al complejo de proteínas unidas al ARN. El complejo de proteínas-ARN viral (que consiste en NPS y el complejo de la polimerasa con sus segmentos PB1, PB2 y PA) se libera al citoplasma de la célula y es trasladado al núcleo celular, lo que permite que la polimerasa viral inicie y mantenga el proceso de replicación del ARN viral. Los segmentos nuevos de ARN viral sintetizados por el complejo de la polimerasa son exportados fuera del núcleo hacia el citosol, en donde se efectúa la transcripción a proteínas virales que son empaquetadas en el citosol con ayuda de las proteínas virales M1 y NEP. Al mismo tiempo, la proteína NS-1 es sintetizada abundantemente para bloquear la acción del interferón, por lo que esta proteína se considera un modulador negativo de la respuesta inmunitaria del huésped. Una vez sintetizadas las proteínas virales en el citosol, éstas son empaquetadas para formar las nuevas partículas virales, que se acercan a la superficie de la membrana celular en donde sus residuos de ácido siálico son degradados por acción de la neuraminidasa (proteína NA) viral y, de esta manera, las nuevas partículas virales son liberadas de la célula e infectan otras más.¹⁰⁻¹⁴

Subtipos y nomenclatura de los virus

Los virus de la influenza se nombran taxonómicamente por un acrónimo en el que se incluye,

en primer lugar, el tipo de virus (A, B o C), a continuación se indica el hospedero animal en el que se ha aislado, en caso de que la cepa no sea de origen humano; después se incluye el origen geográfico de la cepa aislada, seguido del número de laboratorio de la cepa y el año de su aislamiento, seguido entre paréntesis de la descripción antigénica del subtipo de HA y NA.^{9,11-14}

Para los virus de la influenza tipo A, la proteína HA determina la antigenicidad y el tropismo según la existencia o ausencia en su genoma de sitios poligénicos de lectura y transcripción.^{9,12-14} Así, en la actualidad y, de acuerdo con sus variaciones antigénicas, hay en la naturaleza 16 cepas de virus de la influenza tipo A, tomando en cuenta las variaciones en la proteína HA, y nueve cepas, tomando en cuenta a la proteína NA. En general, los subtipos de la proteína HA se clasifican en dos grupos (o linajes) basados en sus propiedades antigénicas y sus características estructurales mayores. El grupo 1 está formado por las cepas que contienen las envolturas de proteína HA tipo H1 (con sus variantes a y b) y tipo H9. A este grupo pertenece la cepa H1N1 responsable de la pandemia de 2009 en México y el mundo. El grupo 2 consiste en las cepas H3 y H7 con sus respectivas variantes (Figura 2).^{9,11-14}

La evolución antigénica del virus de la influenza A ocurre debido a los cambios antigénicos que suceden en las diversas épocas del año que producen alteraciones genéticas (mutaciones) en las secuencias codificantes para las proteínas HA y NA del virus. Estos cambios en la antigenicidad del virus “retan” una inmunidad preexistente en el humano, que carece de defensa contra esta nueva cepa, por lo que puede ser responsable de una epidemia de influenza. Cambios más importantes en los subtipos de la proteína HA resultan en grandes cambios en la antigenicidad y patogenicidad del virus, lo que produce cepas de virus para las que el sistema inmunitario del huésped no está preparado, por lo que se han

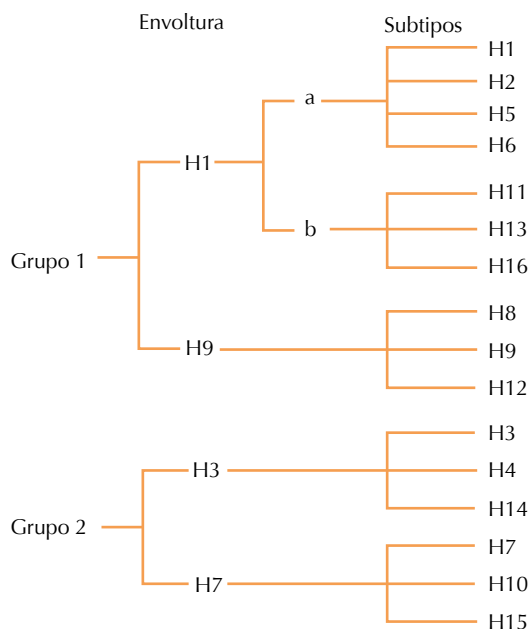


Figura 2. Esquema que ilustra las distintas subespecies del virus de la influenza A, tomando en cuenta los distintos tipos de proteínas HA.

asociado con las grandes epidemias y pandemias que han ocurrido a lo largo de la historia.^{1,2,5,9}

En el caso del virus de la influenza tipo A, la proteína HA desempeña dos funciones esenciales en la infección viral: a) es responsable de la unión al receptor con residuos de ácido siálico que se encuentran en la superficie de la célula y b) determina la penetración del genoma viral a la célula al permitir la fusión de las membranas viral y celular. Además, la proteína HA es el antígeno viral más importante contra el que se dirige una parte importante de la respuesta inmunitaria del huésped, en donde el reconocimiento de los anticuerpos por la HA está sumamente correlacionado con los cambios conformacionales en los sitios antigénicos (epítopes) de la proteína. La proteína HA tiene cinco epítopes variables (A, B, C, D y E) de aproximadamente 20 ami-

noácidos cada uno y localizados en la superficie de la proteína HA. Asimismo, en la proteína NA (neuraminidasa) se han identificado cuatro sitios antigénicos con diversos epítopes contra los que se dirige la respuesta humoral del huésped. La NA tiende a distribuirse en la región de la envoltura del virus, por lo que ha servido como indicador antigénico y de clasificación de las diversas cepas de virus de la influenza tipo A.¹⁵⁻²⁰

En términos generales, los virus de la influenza son nombrados tomando en cuenta varios detalles acerca de su aislamiento y composición antigénica (Figura 3). En primer lugar, se pone el tipo de virus del que se trate (tipo A, B o C), a continuación se pone el nombre del lugar o localidad de donde se aisló, seguido del código o número de cepa de donde se aisló, seguido por el año en que se identificó. Posterior a todo esto, se coloca el tipo antigénico, tomando en cuenta a las proteínas HA y NA.¹⁵⁻²⁰

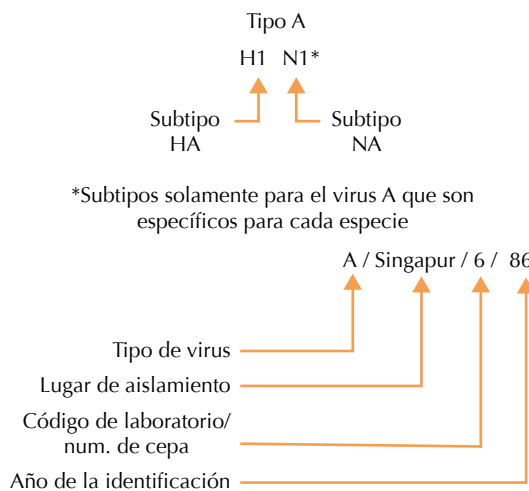


Figura 3. Nomenclatura general para el virus de la influenza. Del lado superior izquierdo se ilustra la manera en que se denotan los subtipos de acuerdo con las proteínas HA y NA. En el lado inferior derecho se ilustra un ejemplo de cómo se nombra a un virus.

Senosiain®

En el caso de la epidemia y posterior pandemia surgida en México, la Secretaría de Salud en su manual "Lineamientos para la vigilancia epidemiológica de influenza por laboratorio", en su edición 2013, menciona que el virus de la influenza que produjo tal pandemia debe nombrarse así: influenza A (H1N1)pdm09. Las siglas pdm se refieren a que se trata de la pandemia y el número 09 a que fue en 2009 cuando se diseminó en todo el país y el mundo.¹⁵

Reordenamiento genético

El reordenamiento genético es una forma de recombinación en donde dos o más virus de la influenza del mismo o diferente tipo coinfectan a una célula e intercambian segmentos de ARN para formar así un nuevo virus. El reordenamiento de los segmentos del genoma contribuye al aumento de la diversidad de los virus de la influenza y está asociado con la aparición de epidemias y pandemias severas en las que el genoma viral muestra importantes eventos de reordenamiento intersubtipo. Estos reordenamientos se observan cuando secuencias de diferentes segmentos de un mismo virus ocupan posiciones incongruentes en los árboles filogenéticos. Se pensaba que los reordenamientos sólo existían para las proteínas HA y NA; sin embargo, en años recientes se ha visto que estos reordenamientos pueden existir para otras proteínas internas del virus y para cepas del mismo subtipo que infectan al ser humano.¹⁶⁻²⁰

La tasa de reordenamiento del virus ayuda a conocer acerca de la protección inmunológica cruzada, lo que es relevante en el diseño de vacunas. El reordenamiento entre cepas que pertenecen a diferentes tipos antigénicos significa que ambas infectan a una única célula, lo que significa que la protección inmunológica no es del todo completa porque el reordenamiento resulta en diferencias importantes en la estructura molecular de las proteínas del virus (principalmente HA y NA), lo que a su vez signi-

fica que existen diferentes y nuevos epítopes que el sistema inmunitario aún no ha detectado.¹⁶⁻²⁰

En el caso de la influenza tipo A/H1N1 que produjo la pandemia de 2009, los investigadores piensan que fue el resultado de una introducción única en humanos; es decir, que se trata de un virus nuevo cuyo genoma no se había conocido previamente y que su predecesor posiblemente circulaba en cerdos sin ser detectado, lo que sugiere un reordenamiento de los linajes virales que ocurrió en cerdos años atrás, de donde surgió un precursor viral que infectó al ser humano. El análisis antigénico del virus confirmó la similitud entre este nuevo virus y el que circula en cerdos, pero con nuevos determinantes antigénicos en los que se detectó una cepa que contiene un triple reordenamiento genético en donde se presentaban marcadores del virus de la influenza aviar, porcina y humana.^{9,19,21} Lo anterior se debe al gran tropismo que despliegan los virus, sobre todo en la proteína HA. En el caso de los virus de la influenza A tipo H1 y H3, sus receptores reconocen residuos α -2,6 de ácido siálico de los receptores superficiales de las células epiteliales bronquiales de las vías respiratorias superiores. Además, el virus de la influenza aviar se une con receptores de células epiteliales bronquiales de las vías respiratorias inferiores con residuos de galactosa con ramales α -2,3 de ácido siálico. Asimismo, en el cerdo coexisten los receptores con residuos α -2,6 de ácido siálico y residuos de galactosa con ramales α -2,3 de ácido siálico en su tráquea, por lo que los investigadores lo han propuesto como el "vaso de cultivo" para el reordenamiento genético del virus de la influenza A que generó la cepa responsable de la pandemia de 2009.^{9,20-23} Sin embargo, estudios moleculares de los receptores virales demostraron que la nueva cepa de influenza A/H1N1 que produjo la pandemia de 2009 se une perfectamente a los residuos α -2,6 de ácido siálico y muy poco a los residuos de galactosa con ramales α -2,3 de ácido siálico. El virus detectado originalmente en California tiene una mutación en el gen que



Esmisen® **Kastandi Senovital**

codifica para la proteína HA, en donde esta proteína tiene una mutación en el lugar 225, en donde un resto de ácido aspártico está sustituido por un residuo de glicina. Se piensa que esa mutación es responsable de que la nueva cepa del virus de la influenza A sea más patógena y, por ello, haya causado mayor cantidad de muertes en todo el mundo. Asimismo, la nueva cepa pandémica aislada de pacientes mexicanos fue abreviada convencionalmente como virus A/México/INDRE 4487/2009 (H1N1), que muestra en su gen M una mutación de la serina-31 por asparragina. Una vez que la epidemia y posterior pandemia fueron un hecho comprobado, el virus se designó virus de influenza A(H1N1)pdm09. En el caso específico del ser humano, la especie porcina parece tener un papel importante como “reserva” y “caldo de cultivo” para las recombinaciones génicas que puede mostrar el virus de la influenza tipo A porque en esta especie existen receptores en las células epiteliales de las vías respiratorias que son compatibles con los subtipos de influenza A aviar y humana.^{9,15,24-27}

Características clínicas de la infección

El virus de la influenza tipo A se replica en el epitelio columnar de las vías respiratorias y se trasmite de persona a persona a través de partículas de aerosol que se eliminan al estornudar, toser o hablar, así como también por contacto directo, y su periodo de contagio depende de la edad y del estado inmunitario, que puede iniciarse desde un día antes hasta cinco a siete días después de la aparición de los primeros síntomas. Una vez que ingresa al organismo, su periodo de incubación es de uno a cuatro días y el cuadro clínico se caracteriza por la aparición abrupta de los siguientes síntomas: fiebre (hasta 40° y se mantiene por un periodo no mayor a cinco días), escalofríos, cefalea, odinofagia, mialgias, anorexia y tos seca. El examen físico muestra un paciente de aspecto decaído, con rubicundez facial, conjuntivas y mucosas hiperémicas y rinorrea serosa, que refiere mialgias, anorexia y

cefalea. La principal complicación pulmonar es la neumonía viral que tiene mortalidad alta y se manifiesta en las primeras 24 horas de iniciado el cuadro febril. Se distingue por tos seca que luego se hace productiva, taquipnea, crépitos difusos, cianosis e insuficiencia respiratoria, lo que hace que en la radiografía de tórax se observen imágenes sugerentes de infección bacteriana. La neumonía bacteriana secundaria al proceso de infección viral es la complicación más frecuente. Esta infección bacteriana puede ser producida por neumococo, *S. aureus*, *H. influenzae* y *S. pneumoniae* hemolítico A y B, que tiene buena respuesta al tratamiento con antibióticos. Durante las epidemias anuales, los casos más graves y las defunciones se producen principalmente en niños, ancianos y personas debilitadas por enfermedades crónicas. Otras complicaciones respiratorias que pueden sobrevenir son: exacerbación de bronquitis agudas y cuadros de obstrucción bronquial, sobre todo en pacientes asmáticos. También se puede observar encefalitis posinfluenza, mielitis transversa, síndromes de Guillain-Barré, de Reye y de choque tóxico por infección bacteriana.^{14,28-30}

El diagnóstico se realiza mediante pruebas de laboratorio que en la actualidad tienen sensibilidad alta. El aislamiento y cultivo del virus es la prueba considerada patrón de referencia; sin embargo, la demora en obtener resultados la hace poco práctica, por lo que se han desarrollado métodos, como la detección de proteínas virales circulantes o la detección serológica de inmunoglobulinas específicas. Sin embargo, en la actualidad se utiliza la detección de ácidos nucleicos virales mediante la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) y de punto final. Estas técnicas detectan la existencia de los ácidos nucleicos virales que se encuentran en las muestras de exudado faríngeo, nasofaríngeo o lavado bronquial, que se toman en las primeras 72 horas de iniciados los síntomas en el paciente ambulatorio y hasta siete días en el paciente grave y, cuando se trata de muestra

Senosiain®

cadavérica, en biopsia pulmonar incluso después de siete días de iniciados los síntomas.¹⁵

Enfermedad infecciosa emergente y virus de la influenza A/H1N1: repercusiones

El término enfermedad infecciosa emergente define una enfermedad de origen infeccioso conocido o desconocido, cuya incidencia en humanos ha aumentado en las últimas dos décadas o amenaza con aumentar en un futuro próximo. La definición de “enfermedad emergente” la usaron por primera vez en 1981 Krause y Lederberg para describir a las enfermedades que incrementan su incidencia, efecto, distribución geográfica o rango de huéspedes y que pueden ser causadas por patógenos ya conocidos o nuevos o que han cambiado recientemente su manifestación clínica. Asimismo, el término “enfermedad reemergente” se aplica cuando una enfermedad ya tiene una ocurrencia histórica elevada en un determinado tiempo, pero no es significativo, y en un determinado momento su incidencia se eleva a niveles significativos por arriba de esa ocurrencia histórica. Los progresos en el campo de la epidemiología han reconocido a varios factores que inciden de manera directa o indirecta en el surgimiento de una enfermedad infecciosa emergente. Estos factores a veces pueden ser confusos porque tienden a trasladarse o combinarse entre sí; sin embargo, en un lugar donde existe una enfermedad infecciosa endémica, los factores más importantes para la aparición de una enfermedad emergente son los relacionados con el agente patógeno, el huésped, el vector y el medio ambiente.³¹⁻³⁵

El factor más importante para la aparición de una enfermedad infecciosa emergente está relacionado directamente con el agente patógeno, que puede: a) evolucionar de un organismo patógeno existente, b) “inocularse” como un nuevo agente patógeno en una región donde previamente no existía, c) desarrollarse como una infección provocada por un patógeno ya existente entre

la población, pero que por su naturaleza esporádica no era detectada, d) “resurgir” como una infección por un agente patógeno ya conocido que en un momento dado aumenta los índices de incidencia dentro de la población, cuando previamente habían declinado, e) surgimiento como agente patógeno nuevo. Es probable que las mutaciones en organismos patógenos que infectan al ser humano y que son transmitidas a nuevas generaciones de patógenos sean el mecanismo principal por el que puede ocurrir una enfermedad emergente, porque esa mutación puede repercutir positivamente en la patogenicidad o en sus mecanismos de transmisión.³³⁻³⁶

De acuerdo con lo anterior, la cepa de virus de la influenza tipo A/H1N1 que ocasionó la pandemia en 2009 y que inicialmente se detectó en abril de ese año en California, Estados Unidos, y posteriormente en México, es una enfermedad infecciosa emergente ocasionada por una nueva cepa de virus de la influenza tipo A/H1N1 y es el resultado de un triple reordenamiento genético que le permitió expandirse a todo el mundo con gran rapidez. Este nuevo tipo de virus contiene la combinación de segmentos de genes que no se habían detectado, aislado ni reportado en cerdos o humanos. Esta nueva combinación de genes son el resultado de un reordenamiento de genes del virus de la influenza A detectada en cerdos de Norteamérica, la influenza de cerdos de Asia-Europa, la influenza humana y la influenza aviar que no es del tipo H5. Este nuevo virus se aisló en humanos durante la pandemia y su composición genética es prácticamente homogénea con sólo mínimas diferencias de hasta cinco aminoácidos entre las diferentes cepas detectadas.^{18,37,38}

En abril de 2009 se detectó la nueva cepa del virus de la influenza A/H1N1 y en octubre de ese mismo año, la ONU reportó como enfermas a cerca de medio millón de personas en todo el mundo y cerca de 5,000 muertes en 195 países. Por desgracia, muchos países en desarrollo no tenían (y siguen sin tener) los recursos técnicos



Esmisen. **Kastandi Senovital.**

y laboratorios especializados necesarios para detectar esta nueva cepa, por lo que las cifras pudieron ser aún mayores. Lo anterior se complica si se toma en cuenta que no todas las personas que son infectadas con el H1N1 padecen la enfermedad y algunos manifiestan únicamente síntomas que hacen sospechar un problema catarral.^{18,37,38}

En México, la epidemia tuvo su inicio en el poblado La Gloria (ubicado cerca de una granja porcícola), perteneciente al municipio de Perote, en el estado de Veracruz. El primer caso clínico detectado fue un niño de cinco años de edad, quien se recuperó totalmente. En abril, la OMS solicitó información del brote en Veracruz mientras que en el estado de Oaxaca fue hospitalizada una mujer con el diagnóstico de pulmonía grave y falleció al día siguiente. En términos clínicos se sospechó la posible existencia de un coronavirus neumotropo y virulento (SARS). Sin embargo, en ese mismo mes se reportó que los casos diagnosticados en California fueron causados por un virus porcino (swine) H1N1 y el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) de la Secretaría de Salud (SS) informó también que, en el área de urgencias, ingresaban casos de neumonías graves registradas en adultos jóvenes, que mostraron que en ellos coexistían los virus A (H1N1) y H3N2. El Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica (INDRE) no identificó al nuevo virus por carecer de los protocolos de estudio de patógenos emergentes y se pensó que eran “cepas estacionales” ya conocidas. Para finales de ese mes, la Secretaría de Salud, a través del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE), lanzó una alerta epidemiológica luego de realizar un recorrido por 23 hospitales públicos y privados de la Ciudad de México y tener identificados 120 casos ingresados por cuadros neumónicos graves y cinco personas fallecidas por esa causa. El inicio de la epidemia por el virus de la influenza A/H1N1 en México fue accidentado y difícil. En primer lugar, el INDRE trabajaba prácticamente sin recursos y

técnicamente desactualizado, en donde la vigilancia epidemiológica es su actividad principal. El Laboratorio Nacional de Referencia tiene un papel indiscutible; sin embargo, la falta de infraestructura y equipos necesarios para procesar las numerosas muestras biológicas obligaron al gobierno federal a solicitar ayuda de organismos internacionales, como la ONU y la OMS.^{18,37,38}

Las repercusiones inmediatas de la epidemia se notaron principalmente en el sector económico, a través de la Secretaría de Turismo, que reportó disminución de 35% en el transporte terrestre nacional y mayor a 50% en la Ciudad de México, en donde la cancelación de corridas de autobús, vuelos nacionales e internacionales, así como la clausura de puertos marítimos de destinos vacacionales nacionales e internacionales fueron comunes. De manera recíproca, varios países del mundo cancelaron sus viajes a nuestro país, restringieron o cancelaron los vuelos procedentes de México y sometieron a revisiones médicas muy meticulosas a los viajeros mexicanos. La caída en los niveles de ocupación hotelera nacional fue de 62% en comparación con el mismo periodo de 2008. La pandemia se extendió primeramente en Norteamérica, Europa Occidental, Centro y Sudamérica, países con los que México mantiene intercambio humano y comercial extenso y continuado, por lo que, para mayo de 2009, la OMS reconoció 4,379 contagiados en 29 países, con 49 defunciones.³⁸

En México, la industria turística ocupa el cuarto lugar como generador de divisas, por lo que el efecto más inmediato en la economía de nuestro país fue la afectación del sector turístico, que reportó un estimado de 10 millones de dólares en pérdidas en el primer mes de haberse declarado la emergencia epidemiológica. Asimismo, la alerta sanitaria provocó compras de pánico en todo el país, lo que provocó el incremento en los precios de la canasta básica con disminución importante del producto interno bruto nunca vista en los últimos 15 años.³⁸

Senosiain®

En el Sector Salud, el entonces director del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) aseguró que la epidemia generó gastos adicionales por 600 millones de pesos y que la adquisición de antivirales costó 434 millones, además de los materiales necesarios para protección del personal y atención de los enfermos graves, y por pagos de horas extra al personal se gastaron 68 millones. Además, el IMSS dejó de recaudar 800 millones de pesos y 213 mil trabajadores que fueron dados de baja dejaron de pagar cuotas.³⁸

En el aspecto social y educativo, la epidemia provocó una toma de conciencia jamás vista en nuestro país respecto a una enfermedad infecto-contagiosa. En mayo de 2009, la Secretaría de Salud recomendó que se limpiaran y desinfectaran todas las escuelas del país, también se aplicó un cuestionario y filtro sanitario que obliga al lavado de manos. La Gaceta Oficial del Distrito Federal publicó los requisitos sanitarios mínimos para restaurantes y establecimientos públicos, en donde se señala el uso obligatorio de cubrebocas para meseros y empleados; mientras que en los actos públicos se recomienda guardar una distancia de 2.2 m entre cada asistente y evitar el saludo de beso o de mano. Se aplicaron medidas de distanciamiento social de manera temprana (cierre de escuelas, iglesias, actividades deportivas, etc.). Asimismo, debido a que inicialmente el virus se denominó como porcino, esto provocó enormes pérdidas económicas en el comercio internacional porque varios países cerraron las puertas a la compra de carne de puerco de origen mexicano, mientras que en nuestro país el consumo nacional interno de productos porcinos cayó cerca de 50% y 30% de los trabajadores de la industria porcícola fue despedido.³⁸

Prevención y control

Para la prevención y control de la infección por el virus de la influenza A es de gran utilidad la

aplicación de vacunas y la administración de fármacos antivirales; siempre y cuando estén disponibles. De cualquier manera, en los países en desarrollo es probable que sus habitantes y sus gobiernos no estén preparados adecuadamente para contener la pandemia porque las vacunas y los medicamentos antivirales no se encuentran en cantidades suficientes para atender a la población; también puede ser que el virus haya adquirido resistencia a los fármacos, además de que la producción de una vacuna contra la nueva cepa del virus puede tardar meses en desarrollarse, lo que le da al virus tiempo suficiente para diseminarse de manera global y colapsar los sistemas económico y de salud.³⁸⁻⁴⁰

En cuanto a los fármacos antivirales, se han administrado al menos dos tipos de éstos contra el virus: inhibidores del canal de iones e inhibidores de la neuraminidasa. Entre los inhibidores del canal de iones están los derivados de la amantadina (hidrocloruro de amantadina y rimantadina); sin embargo, los virus de la influenza A desarrollan rápidamente resistencia contra este tipo de fármacos. Asimismo, de los inhibidores de neuraminidasa, los más prescritos son oseltamivir y zanamivir, para los que se reporta una tasa baja de resistencia viral. Además, se han desarrollado nuevos medicamentos que tienen su acción como inhibidores de la neuraminidasa (por ejemplo, peramivir y CS-8958), o que actúan como análogos de nucleótidos al interferir con la actividad de la polimerasa viral (por ejemplo, el medicamento conocido como T-705).³⁸⁻⁴⁰

En el caso de la vacunación, el desarrollo de anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente contra un componente del virus es un camino prometedor; sin embargo, aún está en desarrollo experimental. Asimismo, la aplicación de vacunas a partir de virus inactivados se ha usado durante décadas y tiene eficacia de 60 a 80% para prevenir la infección viral. Sin embar-



Esmisen® **Kastandi Senovital**

go, en los últimos tiempos se han desarrollado vacunas con virus atenuados que tienen la ventaja de manejar virus estacionales y tener mejores resultados de protección en comparación con las vacunas de virus inactivados porque activan al sistema inmunitario humoral y celular del receptor.³⁸⁻⁴⁰ Por último, en la actualidad se desarrollan vacunas a partir de virus genéticamente modificados de manera que puedan generar vacunas más eficaces, específicas y con alto poder de protección. Desafortunadamente, este tipo de desarrollo tecnológico es muy costoso, por lo que su implementación está restringida a países económicamente fuertes y los países en desarrollo (como México) no tienen los recursos suficientes para su implementación.³⁸⁻⁴⁰

CONCLUSIONES

A pesar de que mucho se ha investigado acerca del virus de la influenza, aún existen varias preguntas que no han podido contestarse y cuyas respuestas es fundamental conocer para que las naciones puedan contener un brote epidémico o pandémico. Por ejemplo, ¿cuáles son los factores que determinan la transmisión interespecie del virus?, ¿cuáles son los mecanismos exactos que determinan la variabilidad genética del virus?, ¿cuáles son los mecanismos moleculares que hacen que una cepa de virus tenga mayor virulencia y se disemine rápidamente?

Desde el punto de vista científico, en la actualidad se tiene la gran ventaja de vigilar en tiempo real los cambios moleculares-genéticos del virus, lo que a su vez permite vigilar su desarrollo y diseminación en un momento y lugar determinados y observar los factores que determinan su patogenicidad y transmisibilidad. Todo lo anterior requiere un gran esfuerzo de laboratorios especializados, que a su vez requieren recursos financieros suficientes para trabajar en los aspectos preventivos de vigilancia epidemiológica y en el desarrollo de vacunas y medicamentos específicos, sin olvidar

el gran esfuerzo que representa la tipificación molecular del virus. De esta manera, el desarrollo de nuevos antivirales y vacunas puede ser la pauta para detener y controlar un brote por virus de la influenza y así evitar, en lo posible, la afectación a los sistemas económicos, pero sobre todo, a la salud de la población.

Agradecimientos

El Dr. José Gutiérrez Salinas y el Dr. Paul Mondragón Terán agradecen el apoyo del Programa de Investigación Científica y Tecnológica del ISSSTE (Clave E015). La Dra. Liliana García Ortiz agradece el apoyo del CONACyT (Fondo Sectorial en Salud; Salud 2012-01-181582).

REFERENCIAS

1. Osterholm MT. Preparing for the next pandemic. *N Engl J Med* 2005;352:1839-1842.
2. Taubenberger JK, Morens D. 1918 influenza: The mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 2006;12:15-22.
3. Kilbourne ED. Influenza pandemic of the 20th Century. *Emerg Infect Dis* 2006;12:9-14.
4. Swayne DE. Avian influenza. In: *Foreign animal diseases*. Boca Raton, FL: United States Animal Health Association, 2008;137-146.
5. Horimoto T, Kawaoka Y. Influenza: lessons from past pandemic, warnings from current incidents. *Nature Rev Microbiol* 2005;3:591-600.
6. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992;56:152-179.
7. Reid AH, Taubenberger JK, Fanning TG. Evidence of an absence: the genetic origins of the 1918 pandemic influenza virus. *Nature Rev Microbiol* 2004;2:909-914.
8. Lade KS, Sawant SD, Singh MC. Review on influenza with special emphasis on swine flu. *Int J Curr Pharm Res* 2011;3:97-107.
9. Medina RA, García-Sastre A. Influenza A viruses: new research developments. *Nature Rev Microbiol* 2011;9:590-603.
10. Watanabe T, Watanabe S, Kawaoka Y. Cellular networks involved in the influenza virus life cycle. *Cell Host Microbe* 2010;7:427-439.
11. Mehle A, Doudna JA Adaptive strategies of the influenza virus polymerase for replication in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:21312-21316.

Senosiain®

12. Wan H, Perez DR. Quail carry sialic acid receptors compatible with binding of avian and human influenza viruses. *Virology* 2006;346:278-286.
13. Russell RJ, Stevens DJ, Haire LF, Gamblin SJ, Skehel JJ. Avian and human receptor binding by hemagglutinins of influenza A viruses. *Glycoconj J* 2006;23:85-92.
14. Writing Committee of the Second World Health Organization consultation on clinical aspects of human infection with avian influenza A (H5N1) virus. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med* 2008;358:261-273.
15. Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. Lineamientos para la vigilancia epidemiológica de influenza por laboratorio. *Influenza-RNLSP/InDRE Version Num. 01, 2013*;1-152.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection-Mexico, March-April, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:467-470.
17. Narain JP, Bhatia R. Influenza A (H1N1): Responding to a pandemic threat. *Indian J Med Res* 2009;129:465-467.
18. Narain JP, Kumar R, Bhatia R. Pandemic (H1N1) 2009: epidemiological, clinical and prevention aspects. *Natl Med J India* 2009;22:242-247.
19. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 2009;325:197-201.
20. Goñi-Mazzitelli N. Variabilidad genética y evolución molecular del virus de la influenza A en Uruguay. Tesis doctoral. Universidad de la República, Pedeciba Biología, Opción Microbiología, 2011;9-83.
21. Smith GJ. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature* 2009;459:1122-1125.
22. Ito T, et al. Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J Virol* 1998;72:7367-7373.
23. Shinya K, et al. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 2006;440:435-436.
24. Soundararajan V, et al. Extrapolating from sequence—the 2009 H1N1 'swine' influenza virus. *Nat Biotechnol* 2009;27:510-513.
25. Chen LM, et al. Receptor specificity of subtype H1 influenza A viruses isolated from swine and humans in the United States. *Virology* 2011;412:401-410.
26. Childs RA, et al. Receptor-binding specificity of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus determined by carbohydrate microarray. *Nat Biotechnol* 2009;27:797-799.
27. Russell RJ, Stevens DJ, Haire LF, Gamblin SJ, Skehel JJ. Avian and human receptor binding by hemagglutinins of influenza A viruses. *Glycoconj J* 2006;23:85-92.
28. Tellier R. Review of aerosol transmission of influenza A virus. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1657-1662.
29. Nelson MI, Holmes EC. The evolution of epidemic influenza. *Nature Rev Genet* 2007;8:196-205.
30. Talledo M, Zumaeta K. Los virus influenza y la nueva pandemia A/H1N1. *Rev Peru Biol* 2009;16:227-238.
31. Daszak P, Cunningham AA. Anthropogenic change, biodiversity loss, and a new agenda for emerging diseases. *J Parasitol* 2003;89:37-41.
32. Brown, C. Emerging zoonoses and pathogens of public health significance—an overview. *Rev Sci Tech* 2004;23:435-442.
33. Stramer SL, Hollinger FB, Katz ML, Kleinman S, et al. Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. *Transfusion* 2009;49:1-29.
34. Yale G, Bhanurekha V, Ganesan PI. Anthropogenic factors responsible for emerging and re-emerging infectious diseases. *Current Sci* 2013;105:940-946.
35. Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 1995;1:7-15.
36. Morens DM, Folkers GK, Fauci AS. Emerging infections: a perpetual challenge. *Lancet Infect Dis* 2008;8:710-719.
37. WHO. Pandemic (H1N1) 2009-update. Disponible en: <http://www.who.int/csr/don/2009>.
38. Carrada Bravo T. Avances recientes en el diagnóstico, epidemiología y prevención de la influenza. *Revisión crítica. Rev Mex Patol Clin* 2010;57:4-53.
39. Osorio FP, Gómez JB, Suárez LO, Cabezas CS, et al. Un nuevo virus A/H1N1, una nueva pandemia: influenza un riesgo permanente para una humanidad globalizada. *Acta Med Per* 2009;26:97-130.
40. Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature* 2009;459:931-939.



Índices estáticos y dinámicos de la hiperlactatemia

Ángeles-Velázquez JL¹, García-González AC¹, Díaz-Greene EJ², Rodríguez-Weber FL³

Resumen

La hiperlactatemia es un parámetro de gravedad utilizado ampliamente en el ámbito clínico en unidades hospitalarias de cualquier nivel de atención; sin embargo, es común la omisión de conceptos importantes relacionados con su fisiopatología, principalmente el desconocimiento de todas las causas de su producción, y el equilibrio que guarda con su depuración y con los factores que la alteran. Lo más frecuente en la práctica clínica es su asociación con la hipoxia tisular en la mayoría de los pacientes; sin embargo, este sesgo puede llevar a la no identificación de padecimientos subyacentes y a la elección de estrategias terapéuticas incorrectas. La hiperlactatemia no se correlaciona siempre con la estabilidad hemodinámica; es multifactorial y debe interpretarse de manera sistemática y minuciosa.

PALABRAS CLAVE: lactato, hiperlactatemia sostenida, pronóstico, índices dinámicos.

Med Int Méx. 2016 March;32(2):225-231.

Static and dynamic indexes of hyperlactatemia.

Ángeles-Velázquez JL¹, García-González AC¹, Díaz-Greene EJ², Rodríguez-Weber FL³

Abstract

Hyperlactatemia is a severity parameter used widely in the clinical services at the hospital units of any attention level; however, it is common the omission of important concepts related to its physiopathology, mainly the ignorance of all causes of lactate production and the balance that it keeps with its depuration, and the factors that alter this equilibrium. The most frequent situation in clinical practice is the association of hyperlactatemia to tissue hypoxia in most patients; nevertheless, it is well known that this can conduct to the misidentification of subjacent diseases, and to the election of incorrect therapeutic choices. Hyperlactatemia is not always correlated to hemodynamic stability; it is multifactorial and must be analyzed in a systematic and meticulous way.

KEYWORDS: lactate; sustained hyperlactatemia; prognosis; dynamic indexes

Italdermol® G



¹ Residente de Medicina Interna.

² Profesor titular del curso de Medicina Interna.

³ Profesor adjunto del curso de Medicina Interna. Hospital Ángeles Pedregal. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

Recibido: 31 de agosto 2015

Aceptado: enero 2016

Correspondencia

Dr. Federico Rodríguez-Weber
fweber@saludangeles.com

Este artículo debe citarse como

Ángeles-Velázquez JL, García-González AC, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL. Índices estáticos y dinámicos de la hiperlactatemia. Med Int Méx. 2016 mar;32(2):225-231.



Historia

El lactato o ácido láctico se describió en 1780 como producto derivado de la leche. Su existencia en la sangre humana se documentó en 1843 y en 1858 se asoció con el metabolismo anaerobio.¹ En la actualidad es un parámetro de evaluación de la gravedad en pacientes hospitalizados, principalmente en áreas críticas.

Fisiología del lactato

Se produce directamente por la reducción del piruvato por la lactato-deshidrogenasa en condiciones de alta demanda energética o de oxígeno; o a falta de éste. En la práctica clínica, la hiperlactatemia generalmente se asocia con condiciones de hipoxia tisular; sin embargo, éste no es siempre su mecanismo fisiopatológico, porque las concentraciones en sangre dependen del equilibrio de dos factores: su producción y su depuración. En el paciente sano, la mayor parte del lactato se produce en el músculo esquelético, la piel, el cerebro y los eritrocitos; mientras que la depuración se efectúa en su mayor parte por el hígado y el riñón.¹ El Cuadro 1 muestra la proporción de producción y depuración de lactato con los respectivos órganos implicados.

En el paciente crítico la producción de lactato está alterada, se produce en mayor proporción en los eritrocitos y se agregan nuevos sitios de producción: pulmones, leucocitos, tejidos espláncnicos y sitios locales de infección e inflamación.¹

Cuadro 1. Proporción y sitios de producción y depuración de lactato

Producción	Depuración
Músculo esquelético, 25 %	Hígado, 60%
Piel, 25%	Riñón, 30%
Eritrocitos, 20%	Músculo esquelético, 5%
Cerebro, 20%	Músculo cardiaco, 5%
Intestinos, 10%	

Las insuficiencias hepática y renal son causa de hiperlactatemia persistente por falla en la depuración y no por la producción constante del metabolito. Este concepto debe aplicarse a cada paciente de manera individual para la interpretación correcta de la hiperlactatemia en el contexto clínico y en la toma de decisiones terapéuticas.

Causas y tipos de hiperlactatemia

De acuerdo con su causa, la hiperlactatemia puede dividirse en dos grupos: tipo A, que resulta del metabolismo anaerobio por hipoxia tisular en cualquier parte del organismo, y tipo B, que incluye causas no anaerobias, y que a su vez se subdivide en tres grupos: causada por enfermedades subyacentes, como insuficiencia renal o hepática, llamada B1; causada por fármacos, o B2, y por errores innatos del metabolismo, o B3.² Ejemplos de esto serían los siguientes: B1 en el síndrome urémico, B2 como efecto de la metformina y B3 en la enfermedad de Niemann-Pick.

Otros mecanismos de hiperlactatemia son la leucocitosis asociada o no con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, ejercicio, metabolismo anaerobio de bacterias en infecciones severas, principalmente en abscesos, aumento de la glucólisis y gluconeogénesis secundario a síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o a sepsis, y la proclividad que tienen los pacientes hipertensos crónicos a la producción elevada de lactato en tejidos periféricos con la disminución aguda de las cifras tensionales con presión arterial media en intervalos perfusorios (hipotensión relativa).¹⁻³

Una última consideración la tienen los pacientes que padecen cáncer en cualquier sitio, principalmente en órganos sólidos, y los pacientes postrasplantados, que comúnmente tienen concentraciones elevadas de lactato de manera permanente.²



Italdermol® G



Lactato y acidosis metabólica

Existe un número elevado de causas de acidosis metabólica que pueden cursar sin elevación de lactato, por lo que las causas de acidosis metabólica con hiperlactatemia deben analizarse de manera minuciosa. El lactato es un anión no medido y, por tanto, la acidosis que se asocia con su elevación tiene la característica principal de tener una brecha aniónica elevada o amplia.

El Cuadro 2 muestra una nemotecnia ampliamente conocida para recordar las causas de acidosis metabólica con brecha aniónica amplia, en inglés, MUDPILES.⁴

Un concepto más para recordar es cuando el ácido láctico al producirse en la sangre por sí solo produce acidosis, debido a que en presencia de pH mayor a 6.0 (fisiológico) se disocia en su forma iónica (lactato) más un ión hidrógeno.¹

Hiperlactatemia y metformina

La metformina es uno de los hipoglucemiantes orales más prescritos en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Quizá su efecto adverso más conocido es la acidosis láctica; sin embargo, es raro efectuar ese diagnóstico en un paciente que recibe ese tratamiento. Probablemente es un diagnóstico subestimado, porque al encontrar un paciente con acidosis láctica y administración

Cuadro 2. Nemotecnia MUDPILES que resume las causas de acidosis metabólica con brecha aniónica amplia

M	Metanol-etanol
U	Uremia
D	Diabetes (cetoacidosis)
P	Propilenglicol
I	Ingestión (fármacos, éxtasis)
L	Lactato (hiperlactatemia)
E	Etilenglicol
S	Salicilatos

de metformina se asociará primeramente con otra causa que no sea el consumo del fármaco.⁵ De igual manera, el mecanismo de producción de lactato con el fármaco es poco claro; existen teorías que proponen que la hiperlactatemia por biguanidas está mediada por la inhibición exagerada de la gluconeogénesis hepática, y que esto, a su vez, altera de manera importante la depuración del lactato, en cuyo caso la producción del metabolito no estaría aumentada. Otro mecanismo es la disminución del consumo de oxígeno celular cuando las concentraciones de metformina están elevadas, ya sea por dosis elevadas o principalmente por depuración alterada en insuficiencia renal.⁵

Con independencia del mecanismo, se sabe que la hiperlactatemia en este caso es multifactorial y en la mayor parte de las ocasiones se encuentra un factor desencadenante, como infecciones, cetoacidosis, estado hiperosmolar o deshidratación, traumatismo, etcétera.

La prevalencia e incidencia de la acidosis láctica en pacientes con consumo de metformina no está determinada. En 2014, Guelho y colaboradores⁶ estimaron la magnitud de la hiperlactatemia con la administración de metformina; en pacientes diabéticos admitidos al servicio de urgencias por cualquier causa se encontraron concentraciones más altas de lactato en pacientes en tratamiento con metformina comparados con los que no la recibían (2.7 vs 1.6 mmol/L, p menor de 0.001), con riesgo de hiperlactatemia por metformina mayor a 20 veces (OR=25.10, p menor de 0.005).⁶

Conocer estos datos verifica que esta enfermedad podría ocurrir con más frecuencia de lo que la mayoría de los médicos piensa y apoya la identificación más oportuna y temprana en pacientes diabéticos con prescripción de metformina cuando son admitidos a las unidades hospitalarias.



Concentraciones normales de lactato

Existen factores asociados con el sexo, la raza, la edad y comorbilidades que modifican la producción y depuración de lactato en cada persona. En una revisión sistemática realizada por Kruse y colaboradores⁷ en 2011, se reportó una concentración normal de 0.5 a 1.8 mmol/L en población general caucásica.

En la actualidad no existen puntos de corte establecidos ni escalas para estratificar la hiperlactatemia, por lo que se propone como leve (menor a 2 mmol/L), moderada (2.1 a 3.9 mmol/L) y severa (mayor a 4 mmol/L).⁸

Con base en las concentraciones normales y elevadas de lactato y su significado clínico, se considera que el lactato puede ser un parámetro para cribaje de pacientes en unidades hospitalarias. Se sugiere un valor de corte entre 2.0 y 2.5 mmol/L como criterio de hospitalización y valores menores para vigilancia estrecha de evolución y enfermedades subyacentes. Un valor de corte menor no tiene correlación clínica bien definida y puede llevar a la sobreadmisión de pacientes y en algunos casos a tratamientos agresivos innecesarios.⁷

Mediciones de lactato capilar, venoso y arterial

El patrón de referencia para la medición de lactato es la gasometría de sangre arterial; sin embargo, conlleva obstáculos para el personal de salud, principalmente por la dificultad técnica, y para el paciente, porque es dolorosa y comúnmente requiere varias punciones.

La sangre capilar contiene mayor cantidad de lactato que la sangre venosa y arterial, por lo que no debe utilizarse para su medición en el ámbito clínico.

Existe bibliografía que correlaciona la medición del lactato arterial con el venoso sin obtener

diferencias importantes.^{7,8} Se ha establecido una diferencia de 0.18 a 0.22 mmol/L de lactato más elevado en sangre venosa tomada de cualquier vena periférica que en muestras de sangre tomadas de la arteria radial.⁸ Esta diferencia es mínima y si se considera ese valor, la gasometría venosa puede utilizarse de manera confiable para medir lactato de ingreso y de manera subsecuente en los casos en que la toma de sangre arterial no pueda ser óptima o sea inaccesible.

Implicación pronóstica de la hiperlactatemia

El valor de hiperlactatemia al ingreso se correlaciona de manera proporcional con la mortalidad en pacientes hospitalizados, independientemente de su estabilidad hemodinámica; sin embargo, en el caso de pacientes en estado de choque, sin importar la causa, no existe una correlación directamente proporcional entre ésta y la magnitud de la hipoperfusión tisular.⁸

En pacientes sépticos sin estado de choque, la mortalidad alcanza una meseta cercana a 100% cuando el lactato se eleva a más de 8 mmol/L en las primeras 12 horas del ingreso y en pacientes en estado de choque esa meseta se alcanza con valores mayores de 18 mmol/L sin importar la resucitación hídrica, con aminos o ambas.^{8,9} Por tanto, la sola elevación del lactato aumenta la mortalidad en pacientes bien perfundidos y en muchos casos es independiente de insuficiencia orgánica.

Otro concepto de relevancia clínica es la vigilancia de los pacientes sépticos con hiperlactatemia en el contexto de hipoxia tisular secundaria a hipoperfusión. En estos casos el organismo aumenta la liberación de catecolaminas como mecanismo compensatorio y activa la neuroregulación de la presión arterial por diferentes mecanismos y mantiene en etapas iniciales la presión arterial media en intervalos perfusorios; es decir, la estabilidad



Italdermol® G



hemodinámica no es sinónimo de que el proceso hipóxico ha cesado. Esto hace de los signos vitales malos indicadores del estado de hipoxia del organismo; por ello, las mediciones de lactato deben realizarse de manera sistemática en las primeras horas de su ingreso en todos los pacientes críticos sin importar su estabilidad hemodinámica.

Índices estáticos y dinámicos de la hiperlactatemia

El índice estático es el valor de una variable en una sola medición y su interpretación simultánea en el tiempo; por ejemplo, el valor del lactato al momento del ingreso, en cuyo caso puede interpretarse como aumento en la producción, disminución de la depuración o ambos.

El índice dinámico es la magnitud con la que un valor cambia con el tiempo. En el caso de la hiperlactatemia, el índice dinámico analiza la duración de la elevación y su tendencia o comportamiento, por lo que puede utilizarse para formular hipótesis de mecanismos fisiopatológicos y de estrategias terapéuticas.¹⁰

El Cuadro 3 enlista los índices estáticos y dinámicos aplicables para la hiperlactatemia.

En 1996, Bakker⁹ describió el concepto de la hiperlactatemia sostenida y le acuñó un término práctico para su fácil comprensión: en inglés, *lact-time*. Lo propuso como una variable predictiva de insuficiencia orgánica múltiple en pacientes con choque séptico.

Cuadro 3. Índices estáticos y dinámicos de la hiperlactatemia

Índices estáticos	Índices dinámicos
Lactato de admisión	Magnitud y duración de la hiperlactatemia (hiperlactatemia sostenida)
Lactato mínimo	Delta lactato
Lactato máximo	% Delta lactato
	Tasa de depuración de lactato

El concepto de la hiperlactatemia sostenida se ha estudiado en ensayos longitudinales,¹⁰⁻¹³ en los que se obtiene su correlación con la mortalidad en pacientes críticos y comparándolo con el valor del lactato al ingreso, que hasta el momento es la variable que predice mejor la mortalidad en esos pacientes.

En 2010, Nichol y colaboradores¹² analizaron una cohorte heterogénea de pacientes críticos, calcularon los índices estáticos y dinámicos de la hiperlactatemia. Se concluyó que la relación entre hiperlactatemia y mortalidad es independiente de la existencia o ausencia de sepsis. En cuanto a la hiperlactatemia sostenida, se observó que por cada unidad que ésta aumenta hay incremento en la mortalidad, cercano a 37% (p menor de 0.001) y para el delta lactato (magnitud en que el lactato aumenta con respecto al tiempo), la mortalidad se incrementa 15% por cada unidad de aumento (p menor de 0.001).

Estos datos permiten reafirmar la asociación positiva entre la hiperlactatemia y la mortalidad, pero en mucho mayor magnitud con la hiperlactatemia sostenida que con la sola medición transversal de lactato al ingreso. Al considerar lo anterior, debe definirse de manera operativa a la hiperlactatemia sostenida. No existe un consenso acerca de este concepto; sin embargo, Nichol¹² define a la hiperlactatemia sostenida como la elevación del lactato mayor a 2.5 mmol/L por más de dos a seis horas y, con base en ello, indica la medición de la lactatemia cada dos a seis horas en pacientes críticos.

Se estima que la hiperlactatemia sostenida mayor de 4 mmol/L por más de 24 horas en pacientes críticos puede asociarse con mortalidad intrahospitalaria, incluso, de 89%. En pacientes posoperados hemodinámicamente estables, la elevación por encima de 4 mmol/L por más de 48 horas se asocia con aumento en la tasa de complicaciones y mortalidad intrahospitalaria.¹²



Depuración del lactato

La depuración del lactato también es un índice dinámico de la hiperlactatemia y es una manera sencilla de analizar el comportamiento del mismo; los valores positivos indican disminución neta del lactato en sangre y, por el contrario, los valores negativos indican incremento neto en su concentración. Su interpretación es útil para la identificación temprana de estrategias terapéuticas inadecuadas o fallidas, o de enfermedades graves en las que la producción de lactato sobrepasa por mucho a su tasa de depuración.

Ha sido tema de estudios prospectivos en los que se propone como meta de resucitación en pacientes críticos. En 2004, Nguyen¹¹ estudió la depuración del lactato en pacientes sépticos y observó depuración de 38% en pacientes supervivientes contra 12% en los que fallecieron; asimismo, concluyó una disminución de 11% en el riesgo de muerte por cada incremento de 10% en la depuración. Para la tasa de depuración de 10% a las seis horas del ingreso se ha establecido la máxima sensibilidad (45%) y especificidad (68%) para predecir la mortalidad intrahospitalaria de pacientes críticos.¹¹

Hiperlactatemia y cirugía cardíaca

Otra mención merece la relación que guarda la hiperlactatemia con la cirugía cardíaca a cielo abierto, en cuyo contexto existe mucha controversia. Es lógico pensar que a mayor magnitud de hiperlactatemia (estática y dinámica) existe incremento en el riesgo de muerte. Sin embargo, respecto a la cirugía cardíaca se ha propuesto que el mecanismo de la elevación del lactato tiene que ver con el uso de las máquinas de circulación extracorpórea y no como tal con hipoperfusión, insuficiencia orgánica o ambas; además de que la elevación del lactato se manifiesta de manera tardía después de la operación y no en el periodo transoperatorio o posoperatorio

inmediato, como se esperaría. Por todo esto, no está claro si existe asociación en este contexto e incluso se propone que es inexistente.¹⁴

CONCLUSIONES

La correcta interpretación de la elevación del lactato en los diferentes escenarios clínicos requiere el conocimiento e integración de todos los mecanismos fisiopatológicos implicados en ella, porque al ser multifactorial, supone un concepto complejo de analizar y, por tanto, es susceptible de ser malentendido, guiando al clínico a la toma de decisiones incorrectas, falsamente fundamentadas, o a la omisión de datos importantes que repercuten en el diagnóstico y el tratamiento.

Los índices estáticos y dinámicos de la hiperlactatemia deben utilizarse de manera rutinaria en la práctica, porque la integración de éstos al contexto del paciente permite predecir el riesgo de muerte asociada y así lograr intervenciones terapéuticas oportunas que repercutan en el pronóstico. Los tres índices más importantes son: lactato al ingreso, hiperlactatemia sostenida y la tasa de depuración; al considerarlos, surgen algunas preguntas por resolver, tema de futuras investigaciones, principalmente la asociación de los mismos con escalas de pronóstico de gravedad de pacientes críticos y con su posible definición como metas de resucitación, porque existe evidencia que respalda que la reducción en el lactato podría ser tan efectiva como alcanzar una presión arterial media mayor a 65 mmHg, o una saturación venosa central mayor a 70%, metas de resucitación estandarizadas para el tratamiento de pacientes críticos.

REFERENCIAS

1. Dueñas y col. Perfusión tisular en el paciente crítico. Acta Colombiana de Cuidado Intensivo. 2012;12:117-119.
2. Housman Khosravani, et al. Occurrence and adverse effects on outcome of hyperlactatemia in the critically ill. Critical Care Medicine 2009;13.



Italdermol® G

UROCLASIO® NF

3. Gutiérrez G, Jeffrey D W. The riddle of hyperlactatemia. *Critical Care* 2009;13:176.
4. Whittier WL, Rutecki GW. Primer on clinical acid-base problem solving. *Dis Mon* 2004;50:122-162.
5. Protti Alessandro, et al. Oxygen consumption is depressed in patients with lactic acidosis due to biguanide intoxication. *Critical Care* 2010;14:R22.
6. Guelho D, et al. Relation between metformin treatment and the development of hyperlactacidemia at the emergency room. *Acta Med Port* 2014;27:196-203.
7. Kruse O. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scandinavian J Trauma* 2011;19:74.
8. Mickelsen ME, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Critical Care Med* 2009.
9. Bakker J, Gris P, Coffernils M, et al. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg* 1996;171:221-226.
10. Nichol A, et al. Dynamic lactate indices as predictors of outcome in critically ill patients. *Critical Care* 2001;15:R242.
11. Nguyen HB. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32.
12. Nichol A, et al. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multicentre study. *Critical Care* 2010;14:R25.
13. Nguyen HB. Lactate in the critically ill patients: an outcome marker with the times. *Critical Care* 2011;15:1016.
14. O'Connor E, Fraser JF. Hyperlactatemia in critical illness and cardiac surgery. *Critical Care* 2010;14:421.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Consideraciones históricas y bioéticas acerca de las vacunas contra la rabia y la viruela

SUPRADOL

Carrillo-Esper R¹, Moncada-Sánchez A², Domínguez-Sandoval Z³, Meyer-Talón M⁴, Díaz-Mendoza A⁴, Uribe-Montoya E⁴, Ravelero-Rodríguez H⁵

Resumen

La historia de las vacunas inicia con la larga historia de las enfermedades infecciosas en los seres humanos, en especial cuando empezó a utilizarse el material obtenido de las lesiones de la variola para inmunizar en contra de la viruela. La viruela y la rabia son ejemplos claros de la evolución histórica de la vacunación. En su contexto histórico, social y médico, las vacunas revolucionaron la medicina y la salud pública. Distinguidos personajes, como los doctores Francisco Xavier Balmis, Miguel Otero y Arce, Edward Jenner, Lady Mary Wortley y Luis Pasteur, fueron precursores en el campo de la vacunación. Los métodos que siguieron en el desarrollo de las vacunas y en la implementación de los programas de vacunación no cumplirían las regulaciones y normatividad vigentes en el campo de la experimentación y tampoco se ajustarían del todo a la bioética de la investigación en seres humanos. Pero debemos considerar el tiempo y entorno en el que vivieron, así como las limitaciones científicas, tecnológicas y de comunicación en la que se desempeñaron estos estudiosos. Gracias a su genialidad y perseverancia desarrollaron e implementaron una de las principales herramientas de la salud pública: las vacunas y los programas de vacunación.

PALABRAS CLAVE: viruela, rabia, vacunas, bioética.

Med Int Méx. 2016 March;32(2):232-243.

Historical and bioethical considerations about vaccines against rabies and smallpox.

Carrillo-Esper R¹, Moncada-Sánchez A², Domínguez-Sandoval Z³, Meyer-Talón M⁴, Díaz-Mendoza A⁴, Uribe-Montoya E⁴, Ravelero-Rodríguez H⁵

Abstract

The history of vaccines begins with the long history of infectious disease in humans, in particular, with early uses of smallpox material to provide immunity to that disease. Smallpox and rabies are examples of the historic evolution of vaccination. In its historical, social, and medical context they revolutionized medicine and public health. Distinguished personages such as Francisco Xavier Balmis, Miguel Otero y Arce,

¹ Academia Nacional de Medicina, Academia Mexicana de Cirugía.

² Servicio de Anestesiología, Hospital General Dr. Manuel Gea González.

³ Servicio de Medicina Interna, Hospital Naval de Alta Especialidad.

⁴ Servicio de Anestesiología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

⁵ Servicio de Ginecoobstetricia, Hospital Materno-Perinatal Mónica Petrelini Sáenz.

Recibido: 14 de enero 2016

Aceptado: febrero 2016

Correspondencia

Dr. Raúl Carrillo Esper
revistacma95@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Carrillo-Esper R, Moncada-Sánchez A, Domínguez-Sandoval Z, Meyer-Talón M y col. Consideraciones históricas y bioéticas acerca de las vacunas contra la rabia y la viruela. Med Int Méx. 2016 mar;32(2):232-243.



Edward Jenner, Lady Mary Wortley and Louis Pasteur are pioneers in the field of vaccination. The methods used by these researchers in developing these vaccines, which in their time were valid, would not be meet with current regulations and the principles of bioethics research in humans. But we must consider the time in which they lived and the scientific, technological and communication constrains under which they worked. Thanks to their genius and perseverance they developed and implemented one of the best tools of public health, vaccines and immunization.

KEYWORDS: smallpox; rabies; vaccines; bioethics



Correspondence

Dr. Raúl Carrillo Esper
revistacma95@yahoo.com.mx

Historia de las vacunas contra la viruela y la rabia y sus implicaciones bioéticas

Antes de que Hipócrates estableciera las bases de la ciencia médica, se consideraba a las enfermedades epidémicas o pestes consecuencia de la cólera divina; creencia fundamentada en la interpretación de los libros sagrados (Éxodo, Jeremías, Libro de los Reyes) y de otros textos (Ovidio, Platón, Plutarco, Tito).¹

Una de las epidemias de las que más se ha escrito es la llamada peste negra, consecuencia de la insalubridad y hacinamiento en los que se vivía en esos tiempos y que afectó a Europa en varios periodos, aunque destacó el transcurrido de 1347 a 1351 y que diezmó a la población. En un inicio esta epidemia se interpretó como castigo de Dios por los pecados de la humanidad, pero ante el avance de la ciencia, posteriormente se consideró una enfermedad de origen más terrenal;^{1,2} contribuyó de manera significativa a desencadenar o agravar la crisis económica y social que vivió Europa desde mediados del siglo XIV hasta finales del siglo XV. En estos años se consideró que más que la cólera divina, esta enfermedad era secundaria a sustancias que emanaban de la podredumbre o el agua estancada y a la que

se denominó “miasmas”. Entre 1646 y 1665, la peste negra amenazó de nuevo el viejo continente y de las acciones implementadas por las autoridades destacó la cuarentena obligada, aplicada a las ciudades y a las embarcaciones; medidas que ayudaron de cierta manera a evitar los contagios.³ Se estima que el porcentaje de personas afectadas llegó a elevarse a 60% de la población total del continente, pues la epidemia rebasó fronteras, culturas y lenguas; lo que marcó la búsqueda de más opciones de prevención y tratamiento, en especial las encaminadas al control sanitario y al saneamiento de la estructura urbana. Es bien conocida la indumentaria utilizada por los médicos de la época para evitar el contagio al acercarse a los enfermos, en la que destacaba la toga protectora, el bastón para la exploración y la careta en pico de ave, la cual era rellena con hierbas aromáticas para evitar la inhalación y el contacto con los miasmas (Figura 1).

La peste negra y otras grandes epidemias, como la viruela, cólera, paludismo, sarampión, difteria, etcétera, marcaron el desarrollo y rumbo de imperios y de la humanidad. El objetivo de este trabajo es exponer en un contexto histórico-científico y bioético el desarrollo de las vacunas contra la viruela y la rabia.

SUPRADOL®



Figura 1. Traje protector que usaban los médicos medievales durante la epidemia de peste bubónica, conocida como la “peste negra”.

Las epidemias en México

La epidemia de viruela, no sólo causó gran mortalidad, también dejó como secuela un elevado número de personas ciegas o con cicatrices extensas que producían desfiguración, por lo que era frecuente la expresión “picado por viruelas”. Otras epidemias, como rabia, cólera, sarampión e influenza, afligieron durante siglos a los habitantes de nuestro país.

De la expedición de Pánfilo de Narváez, en 1520, entre cuyos integrantes estaba un esclavo negro, de nombre Francisco Eguía, enfermo de viruela, inició una grave epidemia, a la que los indígenas llamaron *Hueyzahtl* (que significa “la gran lepra” o “la gran erupción”); enfermedad hasta entonces desconocida en Mesoamérica.⁴ La falta de inmunidad contra la viruela en los naturales permitió que ésta se extendiera

rápidamente entre la población indígena, con consecuencias devastadoras. En pocas semanas miles de indígenas sucumbieron a la viruela; y el propio Cuitláhuac, penúltimo emperador azteca, falleció por esta enfermedad. Se calcula que durante los primeros 25 años posteriores a la Conquista, más de un tercio de la población indígena sucumbió ante la viruela. De 1544 a 1546 murieron por viruela 800,000 naturales, aproximadamente. De esta manera, la viruela fue uno de los más importantes aliados de los españoles para vencer y conquistar los imperios azteca e inca.

Durante el periodo colonial se destacó la labor de los doctores José Ignacio Bartolache y Francisco Xavier Balmis. El primero por sus crónicas acerca de cómo debían curarse o no las “viruelas” y el segundo por su labor titánica a favor de la salud pública, al llevar a los dominios del imperio español la vacunación antivariolosa.

En 1531, los indígenas fueron víctimas del sarampión, llamado *tepitonzáhuatl*, que se extendió hasta 1538. En 1576 apareció una nueva epidemia a la que se denominó *cocoliztli*, que era una enfermedad no bien especificada, caracterizada por fiebre, epistaxis, lengua negra, orina verdosa y pérdida del pulso. Como tratamiento, el doctor Francisco Hernández recomendó la administración de la triaca (un antídoto inespecífico, muy utilizado en esa época). A finales de 1595 aparecieron tres epidemias diferentes: sarampión, parotiditis y tabardillo (tifo). Durante los siglos XVII y XVIII siguieron alternándose estas epidemias, que causaron estragos entre la población, con el consecuente deterioro de la actividad cotidiana y la economía nacional.

Los doctores Francisco Xavir Balmis, Eduardo Liceaga, Miguel Otero y Arce, Carlos Canseco y la vacunación en México

A mediados de 1804 arribó a la península de Yucatán, proveniente de España, el doctor Francisco



Xavier Balmis, a quien se le considera precursor de las grandes campañas de vacunación y de salud pública. La monarquía española lo nombró director de la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna; proyecto auspiciado por Carlos IV, rey de España, y que tenía como objetivo promover la vacunación contra la viruela, estudiada y dada a conocer años antes por el inglés Edward Jenner.⁵ En esa época, México no contaba con sistemas de transporte, las vías de comunicación eran precarias y no se conocía lo relacionado con los principios de bioseguridad para el transporte y el uso de material biológico, en este caso, la vacuna antivariolosa; sin embargo, se logró la vacunación contra este letal virus al administrar la vacuna de brazo a brazo.

La primera epidemia del siglo XX fue en 1916, pues debido a las revueltas durante ese periodo se interrumpieron casi en su totalidad las actividades del control de la viruela, por lo que reaparecieron múltiples brotes en esa época.⁶ En 1926, la vacunación contra la viruela fue obligatoria por decreto presidencial; debido a esto y a la gran labor del personal médico y de la sociedad mexicana se logró la erradicación de la viruela. El último caso reportado fue el de una joven, Victoria Torres, de 16 años de edad, originaria de San Luis Potosí;^{4,5} esto dio lugar a la primera época de oro de la vacunación en nuestro país. En 1973 se estableció el primer programa nacional de inmunizaciones, que antecedió a la Organización Mundial de la Salud, que en 1974 desarrolló el programa ampliado de inmunizaciones, que a su vez creó el registro de la administración de las vacunas y originó la cartilla nacional de vacunación.^{7,8} La segunda época de oro fue años más tarde, con la erradicación de la poliomielitis, gracias al intenso trabajo y compromiso del doctor Carlos Canseco González, reconocido catedrático de la Universidad Autónoma de Nuevo León, con la instrumentación e implementación del programa PolioPlus. Por sus aportaciones a la salud pública, la Organización

Panamericana de la Salud reconoció al doctor Canseco como “Héroe de la Salud Pública”. En 1995, la poliomielitis se declaró erradicada del país y del continente americano y en 1998, en todo el mundo (Figura 2).⁹

El doctor Eduardo Liceaga, en 1888, trajo consigo un obsequio que se le otorgó en el Instituto Pasteur, en Francia. La donación consistió en un cerebro de conejo en el que se fijó el virus de la rabia. El 23 de abril de 1888 se aplicó la primera vacuna antirrábica en México al niño Isidro Delgadillo, a quien lo mordió un perro rabioso.⁴

Durante el mismo año, 1888, el doctor Miguel Otero y Arce, visionario médico potosino, fundador, entre otras cosas, del primer Hospital Pediátrico en México, implementó un laboratorio “pasteuriano” en el Hospital Militar de San Luis Potosí, donde, por primera vez en la historia de México, se pudieron replicar los trabajos de Pasteur y logró desarrollarse una vacuna antirrábica a partir del cerebro de un soldado muerto por

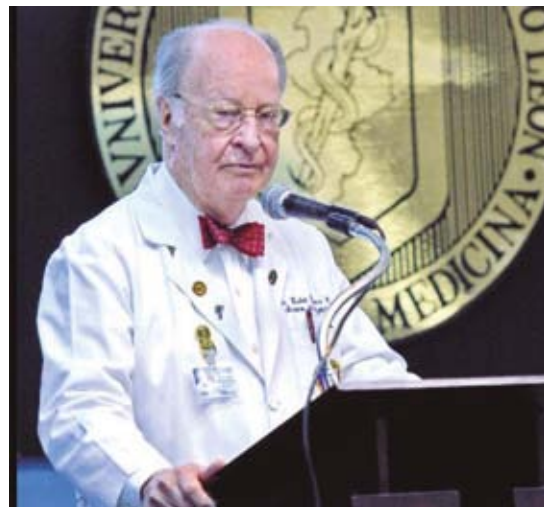


Figura 2. Doctor Carlos Canseco González (1921-2009). Médico mexicano de excelencia, promotor del programa PolioPlus.

SUPRADOL®

rabia, misma que se aplicó al niño Refugio Galván, víctima de mordedura de un perro rabioso. A diferencia del doctor Liceaga, el doctor Otero y Arce no contó con el apoyo del gobierno mexicano para obtener su vacuna (todo el laboratorio de investigación y experimentos los financió con sus propios medios); no viajó a París, no estudió con Pasteur y no tuvo la oportunidad de que se le regalara un cerebro de conejo infectado de rabia. El doctor Otero y Arce fue un gran mexicano y médico, “quien amó más a su prójimo que a sí mismo” (Figura 3).⁵

En 1903, por iniciativa del doctor Eduardo Liceaga, se fundó el Instituto Antirrábico Nacional;

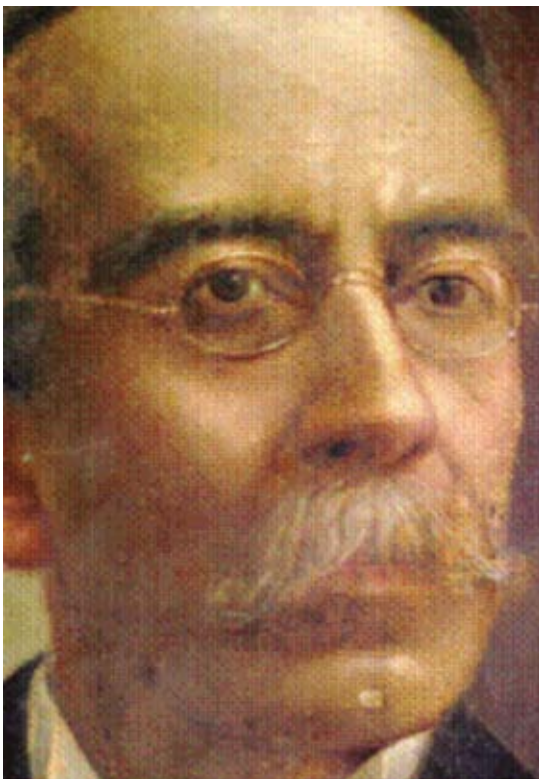


Figura 3. Doctor Miguel Otero y Arce (1850-1915). Desarrolló la vacuna antirrábica al montar un laboratorio con recursos propios y sin tecnología extranjera en la ciudad de San Luis Potosí.

en 1939 se integró al Instituto de Higiene y se inició la preparación de la vacuna de Semple. En 1960 la vacuna antirrábica tipo Fuenzalida se produjo en el Instituto Nacional de Virología, de la Secretaría de Salud.¹⁰

Evolución histórica de la vacuna antirrábica

La rabia es una enfermedad muy antigua. El origen de la palabra rabia data del año 3000 ac, en lengua sánscrita, en la que *rabhas* significa “agredir”. La primera descripción de la enfermedad está en el *código Eshuma*, en Babilonia. En 1530, Girolamo Fracastoro, sabio italiano nacido en Verona, describió la enfermedad y su transmisión.

Por sus muy peculiares manifestaciones clínicas, la rabia se describe ampliamente en la medicina y en la literatura. Homero se refiere a la rabia en La Ilíada, cuando menciona que Sirius ejerce una influencia maligna sobre la humanidad. La estrella Sirio se asociaba con perros rabiosos; para los griegos de esa época, la diosa Artemisa era la sanadora de la rabia.

Hipócrates también escribió acerca de la rabia y describió sus síntomas; para la prevención, recomendó la madera del boj (*Buxus*). No obstante, la primera descripción registrada de la rabia la hizo Demócrito, en el año 500 aC. Aristóteles, Luciano y otros también hablaron de su propagación a través de la mordedura de perros. En la Grecia antigua era conocida la cauterización de las heridas causadas por animales rabiosos; este tratamiento se mantuvo hasta el descubrimiento de la vacuna antirrábica.¹¹

El primer gran brote de rabia se describió en Francia, en 1271, cuando una villa fue atacada por lobos rabiosos. En 1500, España estuvo asolada por la rabia canina, la ciudad de París en 1614 y casi toda Europa central. Con el surgimiento del brote de rabia canina en Londres, de 1752 a



1762 se ordenó el sacrificio de todos los perros callejeros. Esta práctica también se utilizó en Madrid, donde se sacrificaron 900 perros en un solo día. En Inglaterra, a los pobres no se les permitía tener perros.¹²⁻¹⁴

La cauterización era uno de los tratamientos recomendados contra la rabia. Bouchadt hizo varias propuestas terapéuticas y fue el primero en pensar en la posibilidad de inoculación contra la rabia. En este periodo era práctica común eliminar a los enfermos sospechosos de haber contraído la rabia, llegando al punto de proponer en Francia, en 1810, una ley concebida en estos términos: “bajo pena de muerte, prohibirse estrangular, asfixiar, desangrar por las cuatro extremidades o matar de cualquier otra manera a las personas atacadas de rabia, hidrofobia, o cualquier otra enfermedad que provoque convulsiones”.

El primer experimento de Pasteur empezó con la inoculación de la saliva de un niño enfermo en un conejo, sin mucho éxito; posteriormente probó que el virus de la rabia se encuentra en mayor cantidad en el cerebro, con lo que tuvo mayor éxito en sus siguientes experimentos con inoculaciones.^{11,12}

El 7 de julio de 1885 llegaba a las puertas del laboratorio de Luis Pasteur, Joseph Meister, de nueve años de edad, que el día anterior lo había mordido un perro rabioso en las manos, las piernas y los muslos. Desde 1880 era público que Pasteur buscaba una vacuna antirrábica, pero hasta entonces todos los experimentos se habían realizado en animales. La naturaleza de las heridas y la absoluta convicción de que Meister acabaría por contraer la rabia precipitaron la experimentación de la vacuna en humanos. Los resultados de esta primera vacunación antirrábica se reportaron a la Academia de Ciencias de Francia, el 26 de octubre de 1885, con la siguiente cita: “Joseph Meister ha escapado, por tanto,

no sólo a la rabia que las mordeduras habrían podido inducir, sino a la que le inoculé, para control de la inmunidad, rabia más violenta que aquella que producen los perros callejeros”.¹¹

La viruela y el inicio de la vacunación

Edward Jenner es reconocido como el padre de la vacunación, a la que se denominó en su momento variolación;¹⁵ sin embargo, la historia de la viruela se remonta muchos años antes de Jenner. En Egipto, en el año 1156 aC, falleció el faraón Ramses V; sus restos fueron momificados y en ellos pueden observarse los estragos producidos por la viruela. Existen datos de la existencia de esta enfermedad en China desde el año 1122 aC. En el siglo XVIII, en Europa murieron más de 400,000 personas por viruela y un tercio de los supervivientes quedaron ciegos, además de la deformidad física que causaba, por lo que se le conoció como *speckled monster* en Inglaterra. Su letalidad fue de 20 a 60%, en Londres la mortalidad en lactantes fue de incluso 80% y en Berlín, de 98%.

En cuanto a su prevención, se conocía que las personas que sobrevivían a la viruela se volvían inmunes ante nuevas exposiciones; por esta razón, los supervivientes eran los encargados de cuidar a los nuevos enfermos. El doctor Thomas Sydenham (1624-1689) describió tratamientos contra la rabia a base de medidas como fuego en la habitación, ventanas abiertas, dejar descubierto al paciente de la cintura para arriba y beber 12 cervezas pequeñas cada 24 horas, entre otras recomendaciones.

La variolación tenía riesgos que podían llegar hasta la muerte, además de transmitir otras enfermedades, como la sífilis; sin embargo, su práctica se extendió por África, India y China; llegó a la corte del sultán de Estambul y de ahí a Europa. La variolación se realizaba de diferentes maneras, pero en especial mediante la inhala-

SUPRADOL®

ción del pulverizado de las costras de pacientes con viruela vacuna o variola; o por su aplicación en áreas de piel previamente escarificadas. El médico de la embajada de Inglaterra en Estambul era el doctor Emmanuel Timoni, que aprendió la técnica, para luego llevarla a Europa, en 1714, y publicó sus hallazgos en la revista *Philosophical Transactions*. Otro personaje destacado en la introducción de la inmunización a Europa fue Lady Mary Wortley Montague, esposa del embajador de Inglaterra en Estambul, que además de aprender a variolizar, se vacunó y la implementó a su llegada a Inglaterra en 1721, cuando vacunó a su hija de cuatro años en presencia de la corte real; a partir de esto, la práctica se extendió.^{16,17} La reina de Gales deseaba que se inoculara a sus dos hijas, pero previo a esto Maitland decidió inocular a seis presos el 9 de agosto de 1721; todos los presos supervivieron y resultaron inmunes, meses después se realizó el mismo procedimiento en niños huérfanos, con resultados favorables, por lo que en 1722 se variolizó a las princesas de Gales.

En 1757, en Inglaterra, Edward Jenner, hijo del reverendo Stephen Jenner, vicario de Berkely, se variolizó a la edad de ocho años. Jenner quedó huérfano a los cinco años y desde su juventud se interesó por la naturaleza y la ciencia. A los 13 años fue aprendiz de cirujano y boticario cerca de Bristol, en donde escuchó a una lechera decir: “yo nunca tendré viruela porque he tenido viruela vacuna; nunca tendré la cara picada de viruelas”.¹⁵ Luego, Jenner concluyó que la vacuna no sólo protegía contra la enfermedad, sino que también descubrió que ésta podía pasarse de persona a persona. En mayo de 1796 contactó a Sarah Nelms, una lechera que tenía lesiones frescas de viruela vacuna en manos y brazos, y decidió inocular la linfa de las lesiones mediante escarificación al niño James Phipps; éste tuvo fiebre y malestar general, sin otra repercusión. En julio de ese mismo año inoculó al niño con material proveniente de lesiones de viruela, pero no padeció la enfermedad.

En 1797 Jenner envió un comunicado en el que describía su experimento y los resultados obtenidos, pero el escrito no tuvo alguna réplica en los médicos de la época. En 1798 envió un nuevo comunicado, en el que agregó nuevos casos de *variola vaccinae* (viruela de vaca), razón por la que nombró al procedimiento vacuna. Este nuevo comunicado causó reacciones encontradas en la comunidad médica; es claro que Jenner no fue el primero en usar la técnica de variolación, pero sí demostró de manera sistematizada su utilidad; de ahí su mérito, que lo llevó a ser nombrado el padre de la inmunización. La vacuna llegó a Estados Unidos gracias a los esfuerzos del Dr. Benjamin Waterhouse, Thomas Jefferson y George Washington.¹⁷⁻¹⁹

España, Carlos IV, el Dr. Balmis y la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna

Concientes del problema, Carlos IV, rey de España, y el ministro José Antonio Caballero decidieron llevar la vacunación a las colonias de ultramar, mediante la variolación de niños expósitos (huérfanos) como reservorios humanos y trasmisores del fluido vacuno. Para esto organizaron la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna, liderada por el doctor Francisco Xavier Balmis. Se hicieron a la mar y partieron del puerto de la Coruña en la corbeta María Pita con 22 niños a bordo. Los niños de la expedición recibieron el nombre de “niños vacuníferos”. Durante el viaje se les hicieron las vacunaciones sucesivamente mediante el contacto de brazo a brazo, con la finalidad de mantener fresca la linfa (virus) y que no perdiera su poder antigénico. Su función fue tan importante y esencial en el desarrollo de la propagación de la vacuna, que Gonzalo Díaz de Yraola la definió como “una caravana infantil con rumbo al Nuevo Mundo para transportar la vacuna y prevenir las epidemias de viruelas”.

A José Joaquín de Iturrigaray y Arióstegui lo nombraron virrey de la Nueva España, en sustitución de Berenguer y Marquina; llegó a la Ciudad de

México el 6 de diciembre de 1802 y asumió el cargo el 4 de enero de 1803. En busca de promover la vacunación, y luego de ponerse de acuerdo con el doctor Balmis, en abril de 1804 ordenó aplicar la vacuna a su propio hijo, de 21 meses, para de esta manera concientizar y convencer a la población, lo que fue un paso decisivo para que la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna, ordenada por Carlos IV y liderada por el doctor Balmis, pudiera seguir por buen camino.²⁰⁻²¹

Al llegar a México, y prepararse para partir a Filipinas, se requerían más “niños vacuníferos” de 8 a 12 años de edad. Para reclutarlos se publicó y difundió una circular el 1 de septiembre de 1803, en la que se enunciaba que “serían bien tratados y recomendados a los jefes de ultramar para que cuidasen de su educación y establecimiento”. Se aseguraba que se procuraría proporcionar hospedaje a la expedición, a cuenta del erario público; además, se proporcionaría cierta remuneración a los padres que prestaran a sus hijos y se les aseguraba que éstos regresarían al término de la expedición. Estos ofrecimientos condicionaron que se conjuntara un buen número de candidatos y que los padres estuviesen a favor de la expedición, en el entendido de que obtendrían un ingreso monetario y, además, tendrían una boca menos que alimentar.²² El 4 de enero de 1805, el Dr. Balmis se quejó ante José Antonio Caballero en relación con el descuido dado a los niños expedicionarios, a los que no se les cumplieron los tratos acordados, como recibir una adecuada alimentación, educación, ni el pago por sus servicios o la remuneración acordada con los padres (Figura 4).

Bioética y vacunación

La bioética se introdujo recientemente a la medicina. Este término lo acuñó Friz Jahr en 1927. Van Rensselaer Potter, en 1970, en relación con los avances tecnológicos y la crisis de valores



Figura 4. Doctor Francisco Xavier Balmis (1753-1819). Organizador de la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna.

a nivel mundial, lo incorporó al discurso académico contemporáneo en el artículo *Bioética, la ciencia de la supervivencia*.²³ Era, por tanto, una necesidad entrelazar la ciencia y la tecnología con el sentido de responsabilidad hacia y por la humanidad; por esta razón surgieron acciones de investigación biomédica reguladas por lineamientos y normatividad nacionales e internacionales que se basan en normas legales para realizar estos estudios, con especial insistencia en proteger la dignidad, los derechos, la seguridad y el bienestar de las personas.

Algunos documentos de carácter internacional abordan el tema de ética en investigación, de los que destacan el Código de Nüremberg (1947), que abarca 10 principios, la Declaración de Helsinki (1964), el Informe de Belmont (1972), las Pautas del Consejo Internacional de las Ciencias Médicas (1980), la Conferencia Internacional de Armonización–Buenas prácticas clínicas (1990) y la normatividad implementada por la Organización de las Naciones Unidas para la

SUPRADOL®

Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO) y la estructura central de todo lo relacionado con bioética en investigación. Es un área de estudio biológico-social que tiene la responsabilidad de indicar situaciones en las que exista riesgo para el ejercicio de los valores éticos universales, como autonomía, beneficencia y equidad en la práctica de la medicina o en la investigación biomédica.²⁴⁻²⁷

Por desgracia, es claro que en diversas ocasiones, los derechos humanos y algunas de las garantías individuales y la justicia en la atención a la salud han sido violentados. La bioética propone la clara discusión de valores éticos en los modelos de atención e investigación en salud y la búsqueda de alternativas para la solución de los conflictos que enfrentan estos sistemas, sin menoscabo de la dignidad individual y general. Uno de los aspectos relevantes en la aplicación de los valores bioéticos es la universalidad, siempre tomando en consideración las condiciones morales y culturales de cada sociedad, de modo que no exista alguna imposición de valores por parte de quienes cuentan con poder económico y biotecnológico.

Entre los cambios importantes que ha experimentado el ejercicio de la medicina a partir de la segunda mitad del siglo XX deben considerarse la visión diferente de la ética médica a partir del movimiento de la bioética y la nueva actitud de la sociedad ante la investigación científica y médica, derivadas de una mayor conciencia de los derechos de los pacientes y de una difusión más amplia de los conocimientos médicos.

La Organización Mundial de la Salud se ha pronunciado respecto a la bioética en relación con la vacunación y plantea: *“consideraciones éticas para los programas de vacunación en las emergencias humanitarias graves”*, donde se manifiesta la existencia de entornos con recursos limitados, no sólo en cuanto a calidad de

vida, sino en riesgo de brotes de enfermedades transmisibles, por lo que la distribución de las vacunas es un punto fundamental contra la propagación de enfermedades. Sin embargo, la distribución de éstas es limitada por diferentes factores que implican varias consideraciones éticas que ponen en entredicho el beneficio individual y el bien común. Se crea así un dilema ético al momento de distribuir las vacunas ante una emergencia humanitaria, que incluye.... “principios como la beneficencia (el deber de atención y la regla del rescate), la no maleficencia, la autonomía, el consentimiento y la justicia distributiva”.²⁸

En lo referente a la vacunación, podemos observar el importante papel que juegan las casas farmacéuticas,²⁹ la distribución inequitativa de las vacunas y la postura frente a su administración casi obligatoria, en la que se ha cuestionado el derecho a la autonomía; no obstante, sigue priorizándose el beneficio individual y común sobre el riesgo. Respecto a esto, mucho se ha debatido acerca de si debe ser opcional, respaldando la autonomía, o si debe ser una obligación mundial en búsqueda de combatir la enfermedad, mejorar la salud pública y expandir su administración en búsqueda de justicia y equidad para la población.^{30,31}

Hoy día agradecemos los avances en la vacunación, porque por este descubrimiento, inicialmente empírico y posteriormente basado en la evidencia científica, se ha logrado la erradicación de enfermedades como la viruela, que no sólo causó la muerte de muchas personas, sino que a su paso dejó graves secuelas estéticas y funcionales.

En la actualidad no podríamos concebir la idea de que esto se realice, dado que esta forma de experimentación violenta los derechos ya mencionados de no maleficencia, justicia, autonomía y solidaridad. Y ésta es una de las



razones por las que el surgimiento de la bioética es tan importante en la medicina; hoy por hoy, el consentimiento informado es una necesidad de la investigación médica.

¿Lady Mary Wortley y los doctores Jenner, Pasteur, Balmis y Otero se apegaron a los principios de la bioética y de la bioética de la investigación?

Es claro que la vacunación fue, es y será un paso decisivo en la evolución de la humanidad, pero es inevitable pensar si la manera en la que se desarrolló e implementó fue éticamente aceptable; esto visto, por supuesto, desde la perspectiva bioética actual.³¹

En la época en la que las epidemias causaban estragos en la población y dejaban secuelas imborrables, las prácticas de investigación y desarrollo poco ortodoxas y fuera del contexto de la investigación bioética, como las entendemos en nuestros días, fueron la mejor y única opción para contener enfermedades epidémicas catastróficas. No es un secreto que la investigación y la experimentación en seres humanos ha formado parte del desarrollo de la medicina, siempre con carácter de beneficencia en cuanto a diagnóstico y tratamiento, pero con riesgo de consecuencias no deseadas. Por ello, únicamente era aceptado que se realizara en cadáveres, animales y en condenados a muerte (considerados “cadáveres que podían ser redimidos por su colaboración con la ciencia”). Éste fue el caso de los prisioneros y huérfanos¹⁷ utilizados en la experimentación de la vacuna de la viruela, donde privó el principio bioético de la beneficencia, pero se violentó la autonomía y la justicia.

A comienzos de este siglo, personajes como Claude Bernard y Williams Beaumont establecieron nuevos enfoques en la investigación clínica. En principio se mencionaba que todo lo que

no se encaminara al diagnóstico o tratamiento se justificaba como no experimental; pero esto cambió pronto al establecer que todo lo que tuviera aplicación clínica debía ser previamente “validado”, porque la enfermedad debe estudiarse a partir de bases racionales y científicas.³² Este abordaje requería experimentos previos en animales o en personas, que fue el caso de la vacuna de la rabia, en un inicio estudiada por Pasteur en perros, posteriormente, y con evidencia experimental, administrarla a un enfermo agredido por un perro con rabia. Sin embargo, éste no fue el caso de la vacuna contra la viruela, que Lady Mary y Jenner, por su conocimiento del resultado de la variolización en otras culturas y situaciones, decidieron comprobar sus resultados en sus hijos, en el primer caso, y en la comunidad, en el segundo.

La vacunación comenzó a extenderse y en ese momento se violentó el principio de la autonomía, puesto que algunas de las personas que participaron no necesariamente aprobaron o sabían a qué estaban expuestas, como el riesgo de contraer otras enfermedades, por lo que su participación pudo deberse a la coacción. No obstante, en el caso de los investigadores que sí tuvieron la libertad de experimentar, y de esta manera demostrar que sus hallazgos empíricos tenían un soporte científico, podría pensarse que sí se respetó el derecho a la autonomía, la justicia, la solidaridad y la no maleficencia.^{32,33}

Asimismo, aparecen ciertos cuestionamientos al conocer las directrices actuales en cuanto a investigación y experimentación en animales y en seres humanos. Es claro que la manera en la que se experimentó en esa época no sería admitida en nuestros días por diferentes razones, como la falta de conocimiento acerca de la aparición de eventos adversos, la débil metodología, basada en estudios empíricos en los que no se sabían los mecanismos específicos de acción, el hecho de que el consentimiento informado fue total-

SUPRADOL

mente desconocido para la época, además de tomar grupos vulnerables, como presos o niños, utilizados para un “bien común”. Cómo olvidar los niños de la expedición del doctor Balmis, entregados por sus padres como resultado de promesas acerca de dinero y otros bienes (que tampoco se cumplieron), donde se violaron todos los principios bioéticos.

Fray Tomás de Montalvo, franciscano, quien en sus relatos hacía alusión a que la exposición de los niños era un delito, y manifiesta la impiedad, monstruosidad y malicia de los padres que exponían a sus hijos, afirma que... “la miseria y la ilegitimidad no atenuaban este delito. Al niño expósito (huérfano) se le limita la libertad de acción, porque se le impide la participación en determinados órdenes sociales, porque no pueden obtener beneficios eclesiásticos o pertenecer a las Órdenes Militares de Caballería”.²¹

No cuestionamos, por tanto, la metodología con la que se llegó al descubrimiento de las vacunas y al proceso de vacunación, debido a que se basó en los principios vigentes en la época en la que se desarrolló y tenía el noble fin de combatir enfermedades contra las que no existía remedio alguno. Los investigadores ejercieron su trabajo con base en la solidaridad no sólo con la medicina, sino con la humanidad. En su época, los personajes a los que nos referimos sublimaron su genio y con escasos recursos tecnológicos y un débil sustento científico, en comparación con lo que sabemos y contamos en la actualidad, hicieron posible uno de los grandes avances de la medicina: la vacunación.

Lady Mary Wortley y los doctores Jenner, Pasteur, Balmis, Liceaga y Otero no desarrollaron protocolos de investigación como los que estamos acostumbrados a realizar basados en los principios científicos y bioéticos, con toda la normatividad vigente en nuestros días, por

el simple y sencillo hecho de que no existían. Actuaron con base en una genialidad extraordinaria basada en la observación (empirismo) y los fundamentos del racionalismo; en especial con su acendrado compromiso con la medicina y la humanidad. En cada uno de ustedes, estimados lectores, queda juzgarlos.

REFERENCIAS

1. Mandujano SA, Camarillo SL, Mandujano AM. Historia de las epidemias en el México antiguo. Aspectos biológicos y sociales. México: Casa del Tiempo. Universidad Autónoma Metropolitana 2003;V; época III;51.
2. Walter LD. El hombre y sus epidemias a través de la historia. *Rev Chil Infect* 2003;20:13-17.
3. Sandoval PJ. Las epidemias de la historia. Lo que nos falta, una epidemia en México. Reflexiones antropológicas. Consultado en: <http://reflexionesantropologicas.blogspot.mx/2010/11/las-epidemias-en-la-historia-lo-que-nos.html>
4. Hurtado OC, Matías-Juan NA. Historia de la vacunación en México. *Rev Mex Puer Pediatr* 2005;13:47-52.
5. Tuells J, Ramírez-Martín SM. Francisco Xavier Balmis y las juntas de vacuna. Un ejemplo pionero para implementar la vacunación. *Salud Pública Mex* 2011;53:172-177.
6. Sanfilippo-Borrás J. Algunas enfermedades y epidemias en torno a la Revolución Mexicana. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010;48:163-166.
7. Santos JI. La vacunación en México en el marco de las “décadas de las vacunas”: logros y desafíos. *Gac Med Mex* 2014;150:180-188.
8. Santos JI. El programa nacional de vacunación: orgullo de México. *Rev Fac Med UNAM* 2002;45:142-153.
9. Salinas CM. La vacunación y sus dos épocas de oro en México y en el Mundo. *Medicina Universitaria* 2002;16:133-134.
10. Neri-Vela R. Correlaciones históricas, Miguel Otero y Arce. *Rev Fac Med UNAM* 2013;56:5-13.
11. Schneider MC, Burgoa CS. A historical review of the treatment of human rabies. *Rev Saude Pub* 1994;28:454-463.
12. Steele JH. History of rabies. In: Baer, GM. The natural history of rabies. New York: Academic Press, 1975;1- 29.
13. Gaylord WA. Casual thinking in the health sciences; concepts and strategies in epidemiology. *Bull NY Acad Med* 1976;52:632-633.
14. Baer GM. Historia natural de la rabia. Mexico: Ed. La Prensa Médica Mexicana, 1975.
15. Lakhani S. Early clinical pathologists: Edward Jenner (1749-1823). *J Clin Pathol* 1992;45:756-758.
16. Sánchez-Sampedro L, Perdiguerro B. The evolution of pox-virus vaccines. *Viruses* 2015;7:1726-1803.



17. Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. Baylor University Medical Center Proceedings 2005;18:21-25.
18. Willis NJ. Edward Jenner and the eradication of smallpox. Scott Med J 1997;42:118-121.
19. Mullin D. Prometheus in Gloucestershire; Edward Jenner, 1749-1823. J Allergy Clin Immunol 2003;112:810-814.
20. Zárate TV. Historiador popular. Segunda época. México, 1993;VI;70.
21. Ramírez MS. El niño y la vacuna de la viruela rumbo a América: La Real Expedición Filantrópica de la Vacuna (1803-1806) Revista Complutense de Historia de América 2003;29:77-101.
22. Tuells J, Duro TJ. La segunda expedición de Balmis, revolución y vacuna. Gac Med Mex 2013;149:377-384.
23. Ruiz de Chávez M. Guía Nacional para la Integración y el Funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación. Comisión Nacional de Bioética, 2013.
24. Código de Núremberg. 194. Disponible en: <http://www.bioeticanet.info/documentos/Nu-remberg>
25. Manzini JL. Declaración de Helsinki: Principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. Acta Bioethica 2000;2:323-334.
26. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research: The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. In. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1979.
27. Tealdi JC. Problemas bioéticos en la investigación de nuevas vacunas: ¿obedecen a razones de salud pública? Salud Colectiva 2015;11:87-97.
28. Boletín de la Organización Mundial de la Salud. Recopilación de artículos, 2013;91:237-312.
29. Sánchez RS, Fernández CE. Reflexión bioética sobre la inmunización de masas en Europa. Inmunología 2006;25:67-71.
30. Gervas CJ, Segura BA, García Onieva AM. Ética y vacunas: más allá del acto clínico. Consultado en: <http://herbogeminis.com/IMG/pdf/gervas3.pdf>
31. Kodish E, Goulden B. Bioethics reflections. Cleveland Clinic Bioethics Department, 2010;1-7.
32. Lifshitz GA. La revolución de la bioética: su influencia sobre la ética médica. Med Int Mex 2002;18:307-312.
33. Gracia D. La deliberación moral: el método de la ética clínica. Med Clin 2001;117:18-23.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Hipoparatiroidismo autoinmunitario y enfermedad de Graves: una asociación poco frecuente

Del Río-Prado AF, González-López JA

Resumen

Comunicamos el caso de una paciente de 26 años de edad que durante el puerperio tuvo crisis convulsivas tónico-clónico generalizadas y espasmos musculares asociados con hipocalcemia e hiperfosfatemia grave, con concentraciones inapropiadamente bajas de paratohormona. Durante su evaluación se detectó hipertiroidismo autoinmunitario que ameritó tratamiento definitivo con yodo radioactivo y sustitución con levotiroxina.

PALABRAS CLAVE: hipocalcemia, hiperfosfatemia, paratohormona, hipertiroidismo.

Thioctacid®

Med Int Méx. 2016 March;32(2):244-248.

Hypoparathyroidism and Graves disease. A rare association

Del Río-Prado AF, González-López JA

Abstract

This paper reports the case of a 26-year-old female patient that during postpartum presented generalized seizures and muscle spasms associated with severe hypocalcemia and hyperphosphatemia with inappropriately low levels of parathyroid hormone (PTH). In the evaluation it was detected autoimmune hyperthyroidism that required definitive management with radioactive iodine and levothyroxine replacement.

KEYWORDS: hypocalcemia; hyperphosphatemia; parathyroid hormone; hyperthyroidism

Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Hospital General de Zona Núm. 6, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León.

Recibido: 3 de octubre 2015

Aceptado: enero 2016

Correspondencia

Dr. Antonio Felipe Del Río Prado
Departamento de Endocrinología y Metabolismo
Hospital General de Zona Núm. 6
Av. Benito Juárez y carretera a Laredo s/n
66400 San Nicolás de los Garza, Nuevo León,
México
tdelrio@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Del Río-Prado AF, González-López JA. Hipoparatiroidismo autoinmunitario y enfermedad de Graves: una asociación poco frecuente. Med Int Méx. 2016 mar;32(2):244-248.

MEDA

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 26 años de edad, con los siguientes antecedentes: madre con hipertiroidismo secundario a enfermedad de Graves, quien recibió yodo radioactivo, actualmente en sustitución con levotiroxina en buen control, un hermano con diagnóstico de vitíligo y una prima hermana con diabetes mellitus tipo 1. La paciente tenía diagnóstico de hipoparatiroidismo primario desde los 14 años de edad, recibía tratamiento con carbonato de calcio, 500 mg cada 12 horas (Tums®); sin embargo, no tenía seguimiento ni control médico desde su detección, el resto de los antecedentes carecía de interés. En julio de 2014 la paciente llegó al término de su primer embarazo vía parto eutócico, sin complicaciones, y durante el puerperio fue hospitalizada por un cuadro caracterizado por crisis convulsivas tónico-clónico generalizadas, pérdida del estado de alerta y espasmos musculares. A su ingreso se detectó presión arterial de 110/70 mmHg en posición acostada y sentada y de 100/60 mmHg de pie, con frecuencia cardíaca de 76 latidos por minuto acostada y 84 latidos por minuto de pie, sin datos clínicos de ortostatismo, mucosa oral húmeda sin lesiones de candidiasis o hiperpigmentación, glándula tiroides ligeramente incrementada de tamaño, de consistencia blanda, no dolorosa, sin nódulos ni adenopatías, sin afectación cardiopulmonar, abdomen con peristaltismo y no doloroso, signo de Chvostek y Trousseau positivos, sin déficit neurológico ni datos de oftalmopatía. En los exámenes de laboratorio de ingreso destacó leucocitos de 8.12 mm³, hemoglobina 12.38 g/dL, hematócrito 36%, plaquetas 164,000 mm³, glucosa de 96 mg/dL, BUN 6 mg/dL, urea 12.84 mg/dL, creatinina 0.7 mg/dL, hemoglobina glucosilada 4.6%, sodio 140 mmol/L, potasio 3.5 mmol/L, cloro 102 mmol/L, calcio 5.1 mg/dL, albúmina 3.2 g/dL, fósforo 9.2 mg/dL, calcio corregido 5.7 mg/dL, magnesio 1.8 mg/dL, gasometría venosa con pH 7.35, PCO₂ 45 mmHg, HCO₃ de 25.4 mmol/L, examen general de orina sin alteraciones y perfil

hormonal (Cuadro 1). La radiografía de tórax no evidenció anormalidades, electrocardiograma en reposo con intervalo QT prolongado sin arritmia y tomografía de cráneo con calcificaciones distróficas de ganglios basales y parénquima cerebral sin datos de hipertensión endocraneal (Figura 1). El ultrasonido renal descartó litiasis o nefrocalcinosis y el ultrasonido tiroideo mostró incremento en las dimensiones de la glándula tiroides, ecogenicidad disminuida e hipervascularidad. El gammagrama tiroideo con yodo radioactivo 131 mostró hipercaptación de 52% (límites normales: 10-20%).

Se colocó catéter central y se inició tratamiento con infusión de calcio intravenoso (1,000 mL de solución glucosada a 5% + 10 ampullas de gluconato de calcio en infusión a 50 mL/h), con mejoría significativa en las cifras de calcio y fósforo; la infusión se retiró progresivamente y de manera simultánea se inició la administración de calcio vía oral. Por mejoría se decidió su egreso después de 15 días de hospitalización con indicaciones de dieta baja en fósforo, Caltrate D®, 600 mg, seis tabletas al día; calcitriol, 0.25 mg, una tableta cada 8 horas; sevelamer, 800 mg, una tableta cada 8 horas; tiamazol, 15 mg al día, y propranolol, 20 mg cada 12 horas.

Cuadro 1. Perfil hormonal

Perfil hormonal	Valores	Referencia
Cortisol am	18.7 µg/dL	6.7-22
ACTH	42 pg/mL	10-100
Estradiol	44 pg/mL	24-114
FSH	6.79 mU/mL	4.0-8.8
LH	7.13 mU/mL	2.0-10.9
TSH	0.01 µU/mL	0.34-5.6
T4 total	16.37 µU/mL	6-12
Paratohormona intacta	2.4 pg/mL	15-88
Anticuerpos antitiroperoxidasa	220 UI/mL	< 35
Anti TSI*	4.70 U/L	< 1.0

* Anticuerpos antirreceptor de TSH.

Thioctacid®

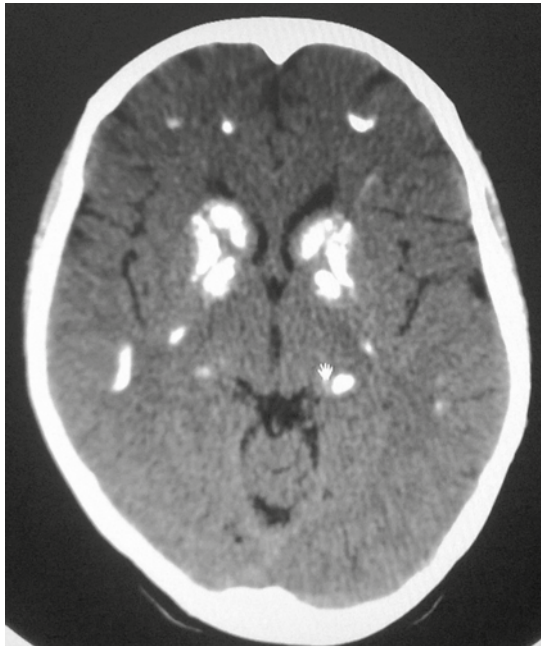


Figura 1. Tomografía simple de cráneo que muestra calcificaciones distróficas en los ganglios basales y el parénquima cerebral.

Durante su seguimiento en la consulta externa la paciente mostró mejoría clínica y bioquímica en sus controles de laboratorio en septiembre de 2014, con calcio de 8.3 mg/dL, albúmina 4.1 g/dL, fósforo 4.8 mg/dL, magnesio 2.0 mg/dL, calcio 198 mg en orina de 24 horas, TSH 0.02 mUI/mL y T4 total 11.84 mUI/mL. Se refirió a valoración por el servicio de Oftalmología, donde se reportó catarata bilateral incipiente. En enero de 2015 recibió dosis de 15 mCi de yodo radioactivo para el tratamiento definitivo de hipertiroidismo y en mayo de 2015 acudió a consulta de control, donde refirió cansancio, somnolencia, astenia, adinamia y aumento de peso; los resultados de control reportaron calcio 8.6 mg/dL, albúmina 4.0 g/dL, fósforo 5.0 mg/dL, magnesio 1.9 mg/dL, TSH 61 mUI/mL, T4 total 3.28 mUI/mL, por lo que se inició tratamiento con levotiroxina, 100 mg/día por hipotiroidismo

posyodo; actualmente continúa en vigilancia en la consulta de Endocrinología.

DISCUSIÓN

Los síndromes poliglandulares agrupan una rara entidad caracterizada por la asociación de por lo menos dos insuficiencias glandulares mediadas por mecanismos autoinmunitarios; conjuntamente con ello pueden coexistir otras enfermedades autoinmunitarias no endocrinológicas.¹ En 1981, Neufeld y Blizzard realizaron la clasificación inicial de los síndromes poliglandulares (Cuadro 2).

La autoinmunidad y los factores ambientales y genéticos son fundamentales en la fisiopatología, la identificación de autoanticuerpos circulantes órgano específicos es la evidencia más temprana y más fuerte de la patogénesis autoinmunitaria de los síndromes poliglandulares.² La afectación de una glándula endocrina con frecuencia es seguida por el deterioro de otras glándulas, por lo que es de vital importancia el seguimiento del paciente para identificarlas y tratarlas a tiempo.³ La enfermedad afecta a individuos genéticamente susceptibles ante la pérdida de inmunotolerancia frente a autoantígenos, los mecanismos de esta pérdida pueden ser la alteración en supresión de células autorreactivas, uno o varios epítopes

Cuadro 2. Clasificación de los síndromes poliglandulares de acuerdo con Neufeld y Blizzard

SPA tipo 1	Candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo primario e insuficiencia adrenal autoinmunitaria
SPA tipo 2	Insuficiencia adrenal autoinmunitaria, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, diabetes mellitus tipo 1 o las tres
SPA tipo 3	Enfermedad tiroidea autoinmunitaria (tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves), aunada a otra enfermedad autoinmunitaria (a excepción de insuficiencia adrenal)
SPA tipo 4	Combinación de dos o más enfermedades autoinmunitarias órgano-específicas no incluidas en las categorías 1, 2 y 3



MEDA

compartidos como agentes ambientales, la existencia de un autoantígeno común presente en varios tejidos endocrinos o de antígenos extraños al organismo (agentes virales).⁴

El SPA tipo 1 es un trastorno monogénico y autosómico recesivo causado por una mutación en el brazo corto del cromosoma 21 en el gen *AIRE*, que se distingue por la tríada de candidiasis mucocutánea, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal primaria autoinmunitaria. Los signos y síntomas aparecen en la infancia, la candidiasis suele ser el primer signo, seguido, por lo general, del hipoparatiroidismo y la enfermedad de Addison; la diabetes tipo 1 ocurre en menos de 4% de los niños afectados, pero aumenta hasta 12% en adultos.

El SPA tipo 2 es la endocrinopatía más común; la transmisión hereditaria es compleja, poligénica, en la que el cromosoma 6 juega un papel importante a través de su relación con el antígeno leucocitario humano (HLA), se produce en la vida adulta y afecta principalmente a mujeres; el paciente tiene dos o más de las siguientes enfermedades: de Addison, tiroiditis autoinmunitaria (enfermedad de Graves o tiroiditis de Hashimoto), diabetes mellitus tipo 1, hipogonadismo primario, miastenia gravis o enfermedad celiaca.

El SPA tipo 3 agrupa varios trastornos con implicación poligénica; se define como la asociación entre la enfermedad tiroidea autoinmunitaria con otras entidades mediadas por mecanismos autoinmunitarios, pero sin la participación de la corteza suprarrenal. Se clasifica en tres subcategorías:

SPA tipo 3 A: tiroiditis autoinmunitaria y diabetes mellitus tipo 1, hipofisitis linfocitaria o insuficiencia ovárica prematura.

SPA tipo 3 B: tiroiditis autoinmunitaria y anemia perniciosa, gastritis atrófica, hepatitis autoin-

munitaria, cirrosis biliar primaria o enfermedad inflamatoria intestinal crónica.

SPA tipo 3 C: tiroiditis autoinmunitaria, vitíligo o alguna otra enfermedad autoinmunitaria órgano-específica.

El SPA tipo 4 es mucho más raro que los anteriores y es la asociación de dos o más enfermedades autoinmunitarias órgano-específicas no incluidas en las categorías de los tipos 1, 2 y 3.

El hipoparatiroidismo es una deficiencia endocrina caracterizada por concentraciones bajas de calcio sérico, elevadas de fósforo y ausencia de concentraciones inapropiadamente bajas de hormona paratiroidea en la circulación. Después del hipoparatiroidismo posquirúrgico, la causa autoinmunitaria es la más común en adultos y puede manifestarse como entidad aislada o como parte de un síndrome poliglandular.⁵

En el origen autoinmunitario del hipoparatiroidismo se han realizado avances importantes en el estudio de los trastornos hipocalcémicos. Se ha informado la existencia de anticuerpos específicos contra el tejido de la glándula paratiroidea en 38% de 75 pacientes con hipoparatiroidismo idiopático, 26% de 92 pacientes con enfermedad de Addison y 12% de 49 pacientes con tiroiditis de Hashimoto. También se demostró la existencia de anticuerpos contra el receptor sensor de calcio en la paratiroides de 25% de pacientes con hipoparatiroidismo idiopático y síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 1.⁶

La duración, gravedad y cronicidad de la hipocalcemia determinan la manifestación clínica. La hipocalcemia aguda puede manifestarse desde síntomas como parestesias peribucuales o en las extremidades, espasmos musculares carpopedales y tetania, hasta síntomas neurológicos graves, como confusión, delirio y crisis convulsivas. La hipocalcemia puede ocasionar

Thioctacid®

daño respiratorio grave, como laringoespasma y broncoespasmo, manifestaciones cardiovasculares, como arritmias, prolongación del intervalo QT e insuficiencia cardíaca, manifestaciones digestivas, como esteatorrea y malabsorción e incluso miopatía asociada con elevación de creatinfosfocinasa. La hipocalcemia crónica puede ser asintomática como forma adaptativa a pesar de concentraciones bajas de calcio; sin embargo, son características las calcificaciones en los ganglios basales y el cristalino.⁷

Las metas de tratamiento que deben buscarse en el seguimiento de hipoparatiroidismo a largo plazo son: dieta baja en fósforo y sal, concentraciones de calcio sérico entre 8.0 y 8.5 mg/dL, mantener concentraciones de fósforo en intervalos normales, calcio urinario de 24 horas menor a 200 mg/día y mantener producto calcio-fósforo en menos de 55. No es raro que tras el tratamiento con calcio y metabolitos de la vitamina D, los pacientes tengan hipercalcemia debido a la ausencia del efecto de la paratohormona a nivel renal en la reabsorción de calcio; esto puede mejorar con la administración de diuréticos tiazídicos. Al perderse el efecto fosfatúrico de la paratohormona, las concentraciones de fósforo aumentan y se forman complejos fósforo-calcio que perpetúan la hipocalcemia y favorecen la formación de calcificaciones a largo plazo, por lo que llevar una dieta baja en fósforo y la administración de quelantes de fósforo es fundamental en algunos pacientes. El magnesio es esencial para la secreción y activación del receptor de paratohormona, por lo que su deficiencia debe tratarse.⁸

Hace poco se autorizó la administración de paratohormona recombinante (1-34) y (1-84) para el control de la hipocalcemia; un estudio demostró que la administración de paratohormona es eficaz y bien tolerada en pacientes con hipoparatiroidismo, fundamentalmente en quienes no se logran las metas con calcio y suplementos de

vitamina D; sin embargo, su administración es limitada por su alto costo.⁹

CONCLUSIÓN

La asociación de hipoparatiroidismo y enfermedad de Graves como parte de un síndrome poliglandular autoinmunitario es rara y existen pocos reportes publicados.¹⁰ El seguimiento médico es fundamental para el tratamiento de la hipocalcemia a largo plazo y sus complicaciones, así como la vigilancia de la aparición de otras insuficiencias glandulares que ameriten detección y tratamiento oportunos.

REFERENCIAS

1. Kahaly G. Polyglandular autoimmune syndromes. Review. *Eur J Endocrinol* 2009;161:11-20.
2. Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. Review. *Autoimmun Rev* 2014;13:85-89.
3. Wémeau JL, Proust-Lemoine E, Ryndak A, Vanhove L. Thyroid autoimmunity and polyglandular endocrine syndromes. Review. *Hormones* 2013;12:39-45.
4. Lebovitz H. Autoimmune polyglandular syndromes: Interplay between the immune and the endocrine systems leading to a diverse set of clinical diseases and new insights into immune regulation. *Diab Technol Ther* 2013;15(Suppl 2).
5. Shoback D. Hypoparathyroidism. Clinical Practice. *NEJM* 2008;359:391-403.
6. Bilezikian J, Khan A, Potts J, Brandi ML, et al. Hypoparathyroidism in the adult: Epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment and challenges for future research. *J Bone Min Res* 2011;26:2317-2337.
7. Khan M, Waguespack S, Hu M. Medical management of postsurgical hypoparathyroidism. Review article. *Endocr Pract* 2011;17(Suppl 1).
8. De Sanctis V, Soliman A, Fiscina B. Hypoparathyroidism: from diagnosis to treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19:435-442.
9. Mannstadt M, Clarke B, Vokes T, Brandi ML, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:275-283.
10. Kim SJ, Kim SY, Kim HB, Cho HC. Polyglandular autoimmune syndrome type III with primary hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab* 2013;28:236-240.



Neurocisticercosis en enfermedad renal crónica

Polanco NA

Resumen

Se comunica el caso de un paciente mexicano, de 66 años de edad, diabético de larga evolución, con sustitución de la función renal mediante hemodiálisis, con cefalea persistente, asociada con náuseas y sensación de debilidad, que no cedía a analgésicos convencionales. La tomografía craneal evidenció imágenes cerebrales sugerentes de cisticercos, lo que se confirmó con prueba inmunológica que resultó positiva. El paciente recibió tratamiento con praziquantel y albendazol durante dos semanas, con lo que desaparecieron los síntomas.

PALABRAS CLAVE: neurocisticercosis, cefalea, hemodiálisis, cisticercosis, teniasis, tenia del cerdo.

Neuroflax
Stadium
Vontrol®

Med Int Méx. 2016 March;32(2):249-255.

Neurocysticercosis in chronic kidney disease.

Polanco NA

Abstract

We report the case of a Mexican male patient, 66 years old, diabetic long standing, with substitution of renal function by hemodialysis, with persistent headache associated with nausea and feeling weak, without response to conventional analgesics. Cranial tomography evidenced brain imaging suggestive of cysticerci, which was confirmed by immunological test. Patient was treated with praziquantel and albendazol for two weeks whit symptoms disappearing.

KEYWORDS: neurocysticercosis; headache; hemodialysis; cysticercosis; taeniasis; *Taenia solium*

Unidad de Hemodiálisis, Hospital General Guillermo Álvarez Macías, Hidalgo, México.

Recibido: 7 de octubre 2015

Aceptado: enero 2016

Correspondencia

Dr. Nasser Abdel Polanco
nasser_abdel2000@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Polanco NA. Neurocisticercosis en enfermedad renal crónica. Med Int Méx. 2016 mar;32(2):249-255.

sanfer®

ANTECEDENTES

Las parasitosis humanas se han convertido en un marcador de deficiencias sanitarias de un país; es el caso de la cisticercosis, infección ocasionada por un helminto denominado *Taenia solium*, que en su fase larvaria (cisticerco) puede afectar cualquier parte del cuerpo humano, particularmente los ojos, el cerebro, los músculos y el tejido subcutáneo.

Taenia solium es un céstodo zoonótico, con un hospedero definitivo, que es el hombre, que alberga la forma adulta en el intestino, y un hospedero intermediario normal, que es el cerdo, que alberga la forma larvaria o cisticercosis. El gusano adulto (teniasis intestinal) se desarrolla luego de la ingestión de carne de cerdo infectada con cisticercos e insuficientemente cocida. El consumo de huevos de *Taenia solium* por el ser humano, mediante un ciclo fecal-oral, puede causar cisticercosis en diferentes tejidos y una infección grave llamada neurocisticercosis cuando afecta al sistema nervioso central. La infección de otros órganos rara vez se detecta.^{1,2}

En la actualidad, la teniasis-cisticercosis es endémica en la mayor parte de los países en desarrollo y una enfermedad emergente en los países industrializados debido al aumento de la migración proveniente de zonas endémicas. Sin embargo, México está catalogado como una zona endémica donde las prácticas sanitarias en la preparación y consumo de alimentos en el área informal generan la mayor proporción de casos; esto debido a la ausencia de medidas sanitarias regulatorias de las que no son objeto por las instituciones responsables.

Se comunica el caso de un paciente con enfermedad renal crónica avanzada que en algún momento de su vida cotidiana adquirió la infección, desarrolló una forma diseminada, que afectaba el tejido subcutáneo, los músculos y

el cerebro, facilitada por la inmunosupresión crónica subyacente a sus enfermedades crónicas; en el estudio epidemiológico se determinó su asociación con el hábito de consumo de alimentos fuera de su domicilio.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 66 años de edad, mexicano, originario del estado de Hidalgo, con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica de 25 años de diagnóstico, con complicaciones crónicas, amputado de tres extremidades, con retinopatía diabética proliferativa bilateral, en sustitución de la función renal mediante hemodiálisis desde hacía 17 años, que recibía nueve horas semanales a través de fístula braquiocefálica derecha. Su padecimiento inició con cefalea holocraneana, de una semana de evolución, de intensidad moderada, persistente, que no cedía a analgésicos convencionales, aun tomándolos combinados, acompañada de náuseas, vómitos en dos ocasiones, vértigo y sensación de debilidad generalizada, con dificultad para mantener postura sedente, sin referir fiebre ni trastornos visuales. Durante las sesiones de hemodiálisis los síntomas se exacerbaban en el transcurso de la última hora de tratamiento, el paciente permanecía estable hemodinámicamente y sin mejoría a la suspensión de la ultrafiltración, que en promedio era de 2,000 mL en total. A la exploración física, la presión arterial era de 115/74 mmHg, frecuencia cardiaca de 76 latidos/minuto, frecuencia respiratoria de 17 ciclos/minuto, con reflejos osteotendinosos aumentados 3/3 en el miembro superior izquierdo, con dificultad para mantenerse sentado durante la sesión por debilidad muscular. Los estudios de laboratorio reportaron leucopenia y anemia microcítica hipocrómica, con hemoglobina de 9.5 g/dL, el resto de los estudios de laboratorio no mostraron anomalías (Cuadro 1). La hemoglobina de un mes previo fue de 12.3 g/dL; con el interrogatorio dirigido se determinó que



Neuroflax Stadium Vontrol®

Cuadro 1. Resultados de laboratorio al momento de la sintomatología y 6 semanas después, al finalizar tratamiento con praziquantel

Resultados de laboratorio	Pretratamiento	Postratamiento
Leucocitos (cel/ μ L)	3,200	4.6
Neutrófilos (cel/ μ L)	2,250	3400
Eosinófilos (cel/ μ L)	262	102
Hemoglobina (g/dL)	9.5	11.1
VCM (fL)	78	91
HCM (pg)	25	29
Plaquetas (cel/ μ L)	244	325
BUN prehemodiálisis (mg/dL)	60	81
BUN poshemodiálisis (mg/dL)	15	19
KtV	1.44	1.5
Sodio (mEq/L)	134	136
Potasio (mEq/L)	4.7	4.5
Cloro (mEq/L)	97.2	102
Calcio (mg/dL)	8.8	8.9
Fósforo (mg/dL)	4.3	4.5
Glucosa (mg/dL)	274	145
Hemoglobina glucosilada (%)	7.6	
Ácido úrico (mg/dL)	4.7	5.1
Albumina (g/L)	4.2	4.3
Hormona paratiroidea (pg/mL)	123	

VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; BUN: nitrógeno ureico sanguíneo.

el paciente tenía restos hemáticos en sus evacuaciones en las últimas tres semanas. Se procedió a realizar una tomografía craneal, en la que se encontraron imágenes hiperdensas en ambos hemisferios cerebrales y el tálamo izquierdo, con tamaño de 2 hasta 10 mm, algunas calcificadas y con datos imagenológicos que sugerían inflamación granulomatosa; además, calcificaciones granulomatosas cutáneas en el cráneo (Figura 1). Se sospechó neurocisticercosis como causa de los hallazgos, por lo que, al considerar la patogénesis del helminto, se realizaron radiografías de tejidos blandos del cuerpo que mostraron imágenes similares en los tejidos blandos del tórax y los glúteos (Figura 2). Se inició tratamiento con albendazol 15 mg/kg/día y praziquantel a dosis de 60 mg/kg/día, durante 15 días, y prednisona

50 mg/día los primeros siete días. Los síntomas tuvieron una pequeña exacerbación durante los primeros cinco días, para posteriormente desaparecer por completo en el transcurso de la segunda semana del tratamiento. De manera simultánea, se realizó un estudio serológico para buscar IgG mediante la técnica de ELISA para cisticercosis, que reportó un valor de 0.95 UDO (menor de 0.3 UDO), que confirmó la sospecha diagnóstica. Sus familiares cercanos recibieron tratamiento cestocida con praziquantel a dosis única de 10 mg/kg.

DISCUSIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) enlista a la neurocisticercosis como una enfermedad tropical desatendida y estima que cerca de 50 millones de personas en todo el mundo tienen neurocisticercosis, con alrededor de 50,000 muertes cada año. Sus manifestaciones clínicas más frecuentes son convulsiones, hipertensión intracraneal, déficit neurológico y manifestaciones psiquiátricas varias. También es responsable de más de 50% de los casos de epilepsia de inicio tardío en países en desarrollo.³

La neurocisticercosis humana es una enfermedad que se relaciona con el subdesarrollo, afecta a países que no tienen buena infraestructura sanitaria ni suficiente educación para la salud. Se considera que es la parasitosis más frecuente del sistema nervioso central.⁴ En México, el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, durante el periodo 1995-2001, diagnosticó 386 casos, un promedio de 55 casos por año, de los que uno de cada tres casos requirió alguna intervención neuroquirúrgica hospitalaria; por esto, dedican una publicación en su portal relacionado con la cisticercosis, disponible en www.innn.salud.gob.mx/interior/atencionapacientes/padecimientos/cisticercosiscerebral.html, como una forma de alertar y educar a los mexicanos de la importancia de las medidas sanitarias al respecto.

sanfer®

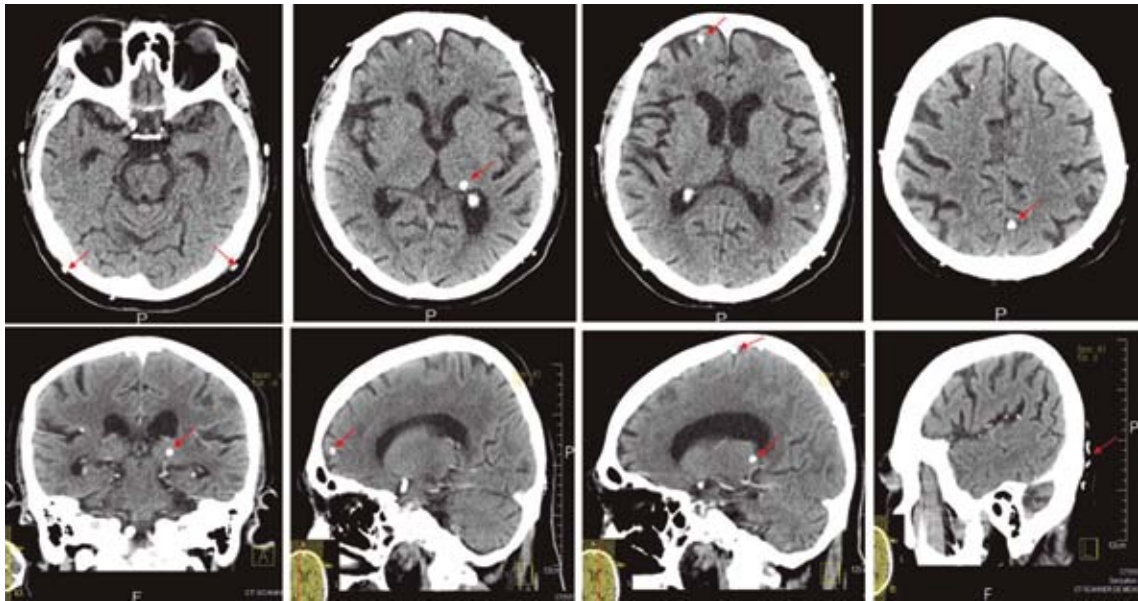


Figura 1. Tomografía craneal con diferentes cortes, donde se visualizan imágenes hiperdensas intraparenquimatosas y subcutáneas compatibles con neurocisticercosis (flechas).

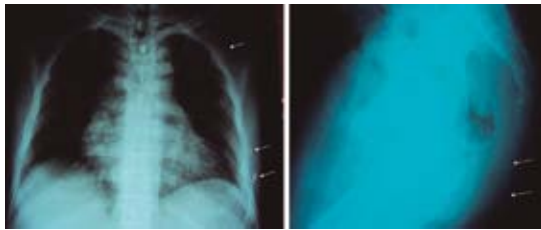


Figura 2. Radiografía de tórax y región glútea donde se visualizan imágenes radioopacas compatibles con cisticercosis muscular (flechas).

La cisticercosis es endémica en varios países de América Latina, África y Asia; además, debido a la migración, hay múltiples pacientes de países en desarrollo que acuden a hospitales en diversas ciudades de Estados Unidos. Por tanto, ahora se considera a la cisticercosis una enfermedad infecciosa emergente en Estados Unidos y un problema de salud pública en diversos países de América Latina, África y Asia.^{5,6}

México no escapa a esta enfermedad, cuyos datos estadísticos reportan 400 a 600 casos por año, con los primeros reportes de la enfermedad detectada en 2% de las necropsias hasta 9% en las realizadas a pacientes hospitalizados; esto justificaba considerarla un problema de salud pública en el decenio de 1990, en el que se publicó una Norma Oficial Mexicana NOM-021-SSA2-1994 para la prevención y control del complejo teniasis-cisticercosis en el primer nivel de atención médica; además, se realizaron campañas masivas informativas dirigidas a los principales implicados en la cadena de transmisión, como cocineros, carniceros, consumidores finales, etc.⁷

Con estas medidas se logró el control (mas no la erradicación), lo que generó reducción en la intensidad de su vigilancia epidemiológica, por lo que actualmente se considera una enfermedad desatendida por los organismos de salud, porque con cierta frecuencia ocurren casos con repercu-



Neuroflax Stadium Vontrol®

siones neurológicas, como en nuestro paciente, lo que genera una cadena epidemiológica de contactos que deben tratarse oportunamente para cortar el ciclo.⁵ Los familiares del paciente deben recibir fármacos cestocidas, como sugiere la bibliografía.

A la teniasis se le atribuyen síntomas gastrointestinales generales, como malestar abdominal, distensión, flatulencia o pérdida de peso. No hay ningún estudio controlado que confirme esto; la mayoría de los pacientes con teniasis en estudios de campo no refieren síntomas, puede encontrarse teniasis incluso en 15% de pacientes con neurocisticercosis; esta proporción es mayor en pacientes con mayor número de quistes en el cerebro.⁴ El paciente del caso comunicado no tenía molestias abdominales, únicamente una hemorragia intestinal crónica, diagnosticada por prueba de guayaco positiva, que había llegado a ocasionarle anemia; aunque no hay reportes de este tipo de lesiones por teniasis, es posible si se considera que luego de ser ingeridos, la envoltura de los huevos se disuelve y los embriones son liberados en el intestino delgado, atraviesan la mucosa intestinal, erosionándola activamente, y llegan al torrente sanguíneo, a través de éste son transportados a los diversos tejidos del organismo; asimismo, la coexistencia de otros nemátodos y parásitos podría estar implicada.^{1,4}

El paciente tenía perfil de hierro normal y su anemia se corrigió sin incrementar la dosis de estimulantes de eritropoyesis, únicamente con la intervención del tratamiento antihelmíntico.

La neurocisticercosis es una enfermedad pleomórfica, debida a diferencias individuales en número, localización, tamaño y etapa de los parásitos, así como el grado de respuesta inflamatoria de los huéspedes. Los hallazgos clínicos más frecuentes son epilepsia, hipertensión intracraneal, encefalitis y meningitis.^{8,9}

Aunque 70% de los casos padece convulsiones, en nuestro paciente se manifestó con la forma de hipertensión intracraneal, precipitada por el efecto de masa e inflamación perilesional generado por los quistes intraparenquimatosos, con cefalea, náuseas, vómitos, vértigo e inestabilidad postural; no había datos de hidrocefalia, daño medular ni meningitis. Aunque la cisticercosis subcutánea representa sólo alrededor de 0.9% de todos los casos de cisticercosis humana, el paciente la padecía sin referir ningún síntoma, porque la afectación músculo-cutánea no suele producir limitación funcional ni molestias. Los pacientes, si consultan, suele ser por la existencia de nódulos subcutáneos no dolorosos.¹⁰⁻¹²

Respecto al diagnóstico, con base en los criterios citados de la Norma Oficial Mexicana, catalogamos al paciente como caso confirmado de cisticercosis; es decir, tenía síntomas sugerentes, el estudio de gabinete demostró fase larvaria y el estudio serológico confirmó la existencia de anticuerpos contra cisticercos.⁷ Resulta complicado establecer el diagnóstico de neurocisticercosis debido a la dificultad para aislar una teniasis con cisticercosis, porque con frecuencia no es posible encontrarla en muestras fecales, existen reportes de menos de 5% de los casos; sin embargo, estudios más recientes describen que en 15% de los casos confirmados se ha logrado demostrar el helminto en heces.⁴ Al considerar este inconveniente, la mejor manera de hacer un diagnóstico es con la integración de los datos epidemiológicos, clínicos, radiológicos, de laboratorio o inmunológicos; un grupo de expertos propone cuatro categorías de criterios que proporcionan certeza diagnóstica definitiva o probable;^{13,14} la importancia de estos criterios radica en la facilidad de clasificar un paciente y definir su tratamiento (Cuadro 2). Con base en estos criterios diagnósticos, catalogamos nuestro caso como diagnóstico definitivo, debido a la existencia de una to-



Cuadro 2. Criterios diagnósticos propuestos de neurocisticercosis^{13,14}

Criterios absolutos

1. Histología del cisticerco en biopsia cerebral o medular
2. Tomografía axial computada o resonancia magnética con lesiones quísticas e imágenes de escólex en su interior
3. Visualización directa de parásitos subretinianos en fondo de ojo

Criterios mayores

1. Neuroimagen con lesiones altamente sugerentes de neurocisticercosis
2. Identificación de anticuerpos anticisticercos en sangre
3. Alivio de lesiones quísticas después del tratamiento con albendazol o praziquantel
4. Alivio espontáneo de pequeñas lesiones que captan en anillo (menores de 20 mm) en pacientes con crisis epilépticas, sin otros síntomas

Criterios menores

1. Lesiones compatibles con neurocisticercos en estudios de neuroimagen
2. Manifestaciones clínicas sugerentes de neurocisticercosis (crisis epilépticas, hipertensión intracraneal, demencia y signos neurológicos focales)
3. Prueba de ELISA en líquido cefalorraquídeo positiva para anticuerpos anticisticerco
4. Evidencia de cisticercos fuera del sistema nervioso central (tejidos blandos)

Criterios epidemiológicos

1. Evidencia de contacto con un cohabitante infectado por *Taenia solium*
2. Residir en país endémico de neurocisticercosis
3. Antecedente de viajes frecuentes a áreas endémicas de neurocisticercosis

Diagnóstico definitivo: un criterio absoluto o dos criterios mayores + un criterio menor + un criterio epidemiológico.

Diagnóstico probable: un criterio mayor + dos criterios menores o un criterio mayor + un criterio menor + un criterio epidemiológico o tres criterios menores + un criterio epidemiológico.

mografía computada con lesiones quísticas sumamente sugerentes de neurocisticercos, identificación de anticuerpos anticisticerco en sangre por método ELISA, manifestaciones clínicas neurológicas sugerentes, evidencia de cisticercos fuera del sistema nervioso central y por ser habitante de un país endémico.

En cuanto al tratamiento, la administración de fármacos como praziquantel y albendazol,

con alto potencial cestocida, ha modificado el pronóstico de los pacientes, aunque resulta controvertido y depende del número, localización, viabilidad del parásito y la aparición de complicaciones; la mejor manera de hacerlo es de acuerdo con el estadio evolutivo de la neurocisticercosis.^{14,15} Algunos autores proponen la administración de cada uno de estos fármacos de manera individual, cuya dosis y duración dependen de la severidad del cuadro clínico, así como del estadio larvario presente; se proponen dosis de albendazol de 15 mg/kg/día y de praziquantel de 30 a 50 mg/kg/día, durante tres a siete días y 15 días, respectivamente, y agregar corticoesteroides antes, durante o después del tratamiento.¹⁵ Un estudio reciente, en el que se asignó de manera aleatoria el esquema de tratamiento individual o combinado, demostró que el tratamiento combinado de albendazol + praziquantel incrementó su efecto parasiticida en pacientes con múltiples quistes de cisticercosis cerebral, sin incrementar los efectos adversos, lo que se traduce en mejor pronóstico a largo plazo, sobre todo si se considera que su resultado primario para valorar la efectividad fue la curación completa de los quistes seis meses después, por imagen de resonancia magnética.¹⁶ En el caso de nuestro paciente, al tomar en cuenta que el estadio evolutivo predominante era nodular –granulomatoso y nodular– calcificado, pero con estado diseminado extracraneal, inmunosuprimido crónicamente por su enfermedad subyacente y la posibilidad de encontrar quistes en estadio vesicular o coloidal no identificados por la tomografía, ante la limitación de realizar una resonancia magnética, se optó por dar tratamiento combinado y agregar corticoesteroides de inicio previo al tratamiento y durante la primera semana de éste. La exacerbación de los síntomas en los primeros días del tratamiento sugiere esa sospecha, al incrementarse la reacción inflamatoria periquística intraparenquimatosa cerebral. Por motivos económicos no fue posible repetir



Neuroflax Stadium Vontrol®

el estudio imagenológico postratamiento, pero la desaparición de los síntomas constituye el mejor marcador de desaparición de los quistes.

En relación con el tratamiento dialítico, no existe nada descrito en la bibliografía al respecto; sin embargo, la mejor manera de ajustarla es con base en el principio fisiopatológico de un tumor intracraneal, su efecto mecánico, con o sin edema cerebral circunscrito, y considerar el efecto de masa generado por el cisticercos y su inflamación perilesional que puede o no estar presente, según el estadio evolutivo al momento del diagnóstico; esto implica hemodiálisis con bajo flujo sanguíneo y bajo flujo dializante, para no generar desequilibrios osmóticos neuronales que incrementen el edema cerebral con exacerbación de los síntomas asociados, así como reducción del umbral potencial de descarga, lo que favorece una actividad epiléptica localizada.

REFERENCIAS

1. Botero D. Teniasis-cisticercosis. En: Goldsmith R, Heyneman D, editores Parasitología y Medicina Tropical. México DF: Manual Moderno, 1995;632-646.
2. Evans CAW, García HH, Gilman RH. Larval cestode infections: Cysticercosis. En: Strickland GT, editor. Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. Philadelphia: WB Saunders, 1999;862-865.
3. Bouteille B. Epidemiology of cysticercosis and neurocysticercosis. Med Sante Trop 2014;24:367-374.
4. García H, González A, Martínez S, Gilman R. Teniasis/cisticercosis por *Taenia solium*: un serio problema de salud pública en el Perú. Oficina General de Epidemiología, Lima 2001;7-19.
5. Flisser A. Risk factors and control measures for taeniosis/cysticercosis. En: Craig P, Pawlowski Z, editors. Cestode Zoonoses: Echinococcosis and Cysticercosis, An emergent and global problem. Amsterdam: IOS Press, NATO Science Series 2002;341:335-342.
6. Sorvillo F, Wilkins P, Shafir S, Eberhard M. Public health implications of cysticercosis acquired in the United States. Emerg Infect Dis 2011;17:1-6.
7. Secretaría de Salud. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-021-SSA2-1994, para la prevención y control del complejo teniasis/cisticercosis en el primer nivel de atención médica. México: Diario Oficial de la Federación; 2004. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/m021ssa294.html>
8. Kimura-Hayama ET, Higuera JA, Corona-Cedillo R, Chávez Macías L, et al. Neurocysticercosis: radiologicpathologic correlation. Radiographics 2010;30:1705-1719.
9. Del Brutto OH. Neurocisticercosis: actualización en diagnóstico y tratamiento. Neurología 2005;20:412-418.
10. Náquira C. *Taenia solium*: biological cycle and characteristics. En: García HH, Martínez SM, editors. Taenia solium. Taeniasis/Cysticercosis. 2nd ed. Lima: Universo, 1999;7-14.4.
11. Pawlowski Z, Allan J, Sarti E. Control of *Taenia solium* taeniasis/cysticercosis: from research towards implementation. Int J Parasitol 2005;35:1221-1232.
12. Vidal S. Comunicación de un caso de cisticercosis subcutánea. Rev Chilena Infectol 2013;30:323-325.
13. Del Brutto OH, Rajshekhar V, White JR AC, Tsang VC, et al. Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis. Neurology 2001;57:177-183.
14. Sarria-Estrada S, Frascheri-Verzelli L, Siurana-Montilva S, Auger-Acosta C, Rovira-Cañellas A. Neurocisticercosis. Hallazgos radiológicos. Radiología 2013;55:130-141.
15. Del Brutto OH. Neurocysticercosis. Neurohospitalist 2014;4:205-212.
16. Garcia HH, Gonzales I, Lescano AG, Bustos JA, et al (Cysticercosis Working Group in Peru). Efficacy of combined antiparasitic therapy with praziquantel and albendazole for neurocysticercosis: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2014;14:687-695.



Cardiomiopatía inducida por antraciclinas y choque séptico secundario a colitis neutropénica

Pérez-Topete SE¹, Miranda-Aquino T¹, Muñoz-Ramírez MR², Barrientos-Quintanilla LA³, Calderón JA², Herrera E⁴

Resumen

Se comunica el caso de una paciente de 53 años de edad, con cáncer de mama, que inició quimioterapia con doxorubicina siete días previos a su ingreso; posteriormente comenzó con dolor abdominal y vómito fecaloide, por lo que fue llevada al servicio de urgencias en estado de choque. Se ingresó a la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de choque séptico secundario a colitis neutropénica. Se inició tratamiento antibiótico, hidratación y administración de vasopresores. El ecocardiograma transtorácico evidenció fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) de 28%; se diagnosticó cardiotoxicidad por antraciclinas, por lo que se inició levosimendán, con lo que mejoró la FEVI a 40%; la paciente cursó con buena evolución clínica y se dio de alta.

PALABRAS CLAVE: cardiotoxicidad, antraciclinas, choque séptico, colitis neutropénica.

Med Int Méx. 2016 March;32(2):256-259.

Cardiomyopathy induced by anthracyclines and septic shock secondary to neutropenic colitis.

Pérez-Topete SE¹, Miranda-Aquino T¹, Muñoz-Ramírez MR², Barrientos-Quintanilla LA³, Calderón JA², Herrera E⁴

Abstract

This paper reports the case of a 53-year-old female patients with breast cancer; doxorubicin chemotherapy was administered seven days before admission; patient began with abdominal pain and fecaloid vomit, thus she was taken to the emergency room in shock. She was admitted to the intensive care unit with a diagnosis of septic shock secondary to neutropenic colitis. Antibiotics, hydration and vasopressors were given. Transthoracic echocardiography was made with LVEF of 28%, cardiotoxicity due to anthracyclines was diagnosed, so levosimendan was started, improving LVEF 40%; patient presented good clinical evolution and was discharged.

KEYWORDS: cardiotoxicity; anthracyclines; septic shock; neutropenic colitis



¹ Residente de tercer año de Medicina Interna.

² Medicina Interna y Medicina Crítica

³ Médico anestesiólogo y Medicina Crítica.

⁴ Médico oncólogo.

Hospital Christus Muguerza de Alta Especialidad, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: 21 de octubre 2015

Aceptado: enero 2016

Correspondencia

Dr. Tomás Miranda Aquino
1a Avenida 758
66453 San Nicolás de los Garza, Nuevo León,
México
tomas_miranda_a@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Pérez-Topete SE, Miranda-Aquino T, Muñoz-Ramírez MR, Barrientos-Quintanilla LA y col. Cardiotoxicidad inducida por antraciclinas y choque séptico secundario a colitis neutropénica. Med Int Méx. 2016 mar;32(2):256-259.

ANTECEDENTES

Las antraciclinas permanecen como una importante clase de agentes quimioterapéuticos. Desafortunadamente su eficacia en el tratamiento del cáncer está limitada por la cardiotoxicidad, que es dependiente de la dosis acumulativa, lo que puede causar insuficiencia cardíaca.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 53 años de edad con cáncer de mama ECIII. Siete días previos a su ingreso recibió el primer ciclo de quimioterapia con doxorubicina. A las 96 horas de administrada la quimioterapia, la paciente padeció dolor abdominal difuso tipo cólico 10/10, náusea y vómito de características fecaloides, así como estreñimiento, ataque al estado general y disnea de medianos esfuerzos. A su ingreso los signos vitales eran: tensión arterial 60/40 mmHg, frecuencia cardíaca 135', frecuencia respiratoria 29', temperatura 35.8°C, SpO₂ 98%.

La paciente estaba consciente, orientada, polipneica, taquicárdica, con facies de dolor y mucosas mal hidratadas. Ruidos cardíacos rítmicos sin agregados, campos pulmonares bien ventilados, lesión ulcerada en el cuadrante superior externo de la mama derecha. Se encontró abdomen distendido, dolor a la palpación superficial difuso, peristalsis y signo de rebote positivo, así como extremidades sin edema y llenado capilar mayor de 3'.

Los estudios de laboratorio arrojaron los siguientes datos: Hb 14.5, leucocitos 150 por mm³, neutrófilos 19, linfocitos 109, monocitos 19, PLT 116 mil. Glucosa 165 mg/dL, creatinina 1.2 g/dL, BUN 43.1, ácido úrico 1.7, TGO, TGP nls, albúmina 4.2 y P 6.2. GSV: pH 7.29, PCO₂ 38, HCO₃ 18.3, SvO₂: 64%, lactato 5.6, procalcitonina 59.62.

La tomografía axial computada mostró el abdomen con distensión de asas del intestino delgado

y grueso, diámetro de 8.8 cm, con niveles hidroaéreos (Figura 1).

Se inició reanimación hídrica dirigida por metas y medición de la presión abdominal en 15.

Se inició norepinefrina a dosis de 0.5 mg/kg/min y vasopresina a dosis de 0.03 UI/min, hidrocortisona 50 mg cada 6 h. Meropenem, anidulafungina, metronidazol y filgrastim 300 mcg/mL SC DU. Durante su primer día la paciente cursó con oliguria y evacuaciones abundantes líquidas y fétidas, en promedio siete por día con toxina A y B de *Clostridium difficile* negativa.

Continuó con SvcO₂ de 35, por lo que se solicitó determinación del péptido natriurético cerebral, que fue de 4,855 pg/mL y un ecocardiograma que documentó hipocinesia global con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) de 28%. Se inició levosimendán 0.1 dosis de

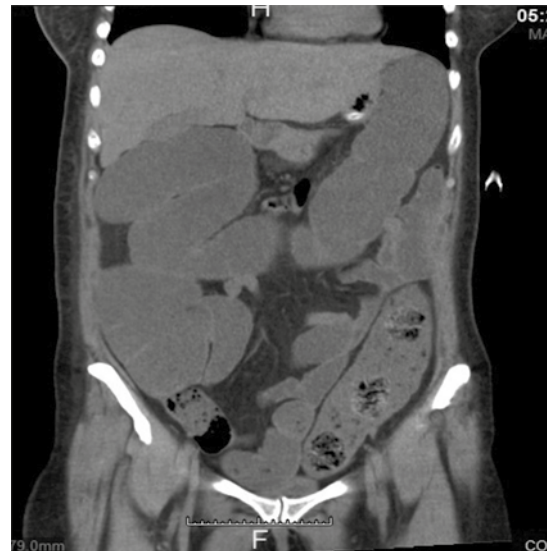


Figura 1. Tomografía axial computada de abdomen simple que muestra distensión de asas del intestino delgado y grueso, diámetro de 8.8 cm, con niveles hidroaéreos.



mg/kg/min y seguimiento con monitoreo hemodinámico con Vigileo (Cuadro 1). Troponina I positiva 0.60, resto normales. Debido a la fiebre se tomaron cultivos que resultaron negativos.

Al cuarto día se suspendieron los presores, disminuyó la diuresis y el número de evacuaciones al día. Se agregó al tratamiento vancomicina 1 g/12 horas por persistencia de la fiebre.

En su quinto día, 48 horas después del inicio de levosimendán, éste se suspendió; se repitió la determinación de péptido natriurético cerebral con 1,668, y ETE con mejoría en la sinergia de contracción y FEVI de 40%. Se inició dieta oral, misma que fue tolerada.

Al día 7 la paciente egresó a la unidad de cuidados intermedios por mejoría clínica, con evacuaciones de mayor consistencia, alrededor de dos por día; los estudios de laboratorio arrojaron leucocitos normales y procalcitonina de 0.8. Al día 10 se pasó a sala general, se inició

Cuadro 1. Resumen de las variables hemodinámicas, vasopresores e inotrópicos administrados y resultados de laboratorio relevantes

Evolución hemodinámica					
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
Presión arterial media	64	80	85	85	83
Presión venosa central	-	7	8	7	13
Índice cardiaco	-	2.9	3	3.7	3.4
Índice de resistencia vascular sistémica	-	2,596	1,575	1,680	1,650
Índice de volumen latido	-	28	56	54	52
SvO ₂	64	62	65	-	72
Lactato	5.6	2.8	2.2	1.2	-
FEVI	-	28	-	-	40
Levosimendán	-	0.1	0.1	0.1	0
Norepinefrina	0.5	0.36	0.24	0.12	0
Vasopresina	0.03	0.03	0	-	-
ProBNP	-	4,885	-	1,668	-

SvO₂: saturación venosa central de oxígeno; FEVI: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; ProBNP: péptido natriurético cerebral.

tratamiento con losartán y egresó asintomática al día 15. El ecocardiograma realizado cuatro semanas después mostró FEVI de 60%.

DISCUSIÓN

La incidencia de cardiotoxicidad por doxorubicina de manera crónica está estimada en 2%, se manifiesta 6 a 10 años después; sin embargo, suele ser evidente en los primeros 30 días después de la administración.¹ El riesgo de muerte en los supervivientes debido a enfermedad cardiaca es incluso ocho veces superior al esperado para la población que no recibió quimioterapia.²

El mayor determinante de la aparición de insuficiencia cardiaca es dependiente de la dosis acumulada, a dosis mayor de 350 mg/m² puede observarse disminución de la fracción de expulsión ventricular izquierda (FEVI).^{3,4}

El diagnóstico se sospecha por un cuadro compatible con insuficiencia cardiaca y el antecedente de administración reciente de antraciclinas. Ningún estudio diagnóstico, como el ecocardiograma, electrocardiograma o la ventriculografía, es específico.

La determinación de troponina I se utiliza para detectar cambios en la función ventricular izquierda de manera temprana; se ha demostrado que los pacientes que reciben altas dosis de doxorubicina y muestran incrementos en la troponina plasmática de 0.5 ng/mL 12 a 72 horas después del tratamiento tienen disminución de la FEVI a seis meses.^{5,6}

El tratamiento temprano permite la recuperación de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y repercute en el pronóstico. Levosimendán se ha prescrito como inotrópico positivo en insuficiencia cardiaca aguda asociada con cardiotoxicidad por antraciclinas.⁷ Los únicos factores de predicción independientes de



recuperación son el lapso corto desde la quimioterapia hasta la aparición de la insuficiencia cardíaca (menos de seis meses) y una clase funcional NYHA baja (III-IV).⁸ Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina previenen la disminución tardía de la FEVI en pacientes con concentraciones elevadas de troponina I.⁹

CONCLUSIÓN

En pacientes con cáncer que padecen cardiomiopatía inducida por antraciclinas, la recuperación de la FEVI y de los eventos cardiacos puede lograrse cuando la disfunción cardíaca se detecta de manera temprana y se inicia también tempranamente el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, como fue nuestro caso con levosimendán.

REFERENCIAS

1. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710-717.
2. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, Potter JD, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2001;19:3163-3172.
3. Alexander J, Dainiak N, Berger HJ, Goldman L, et al. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardiology. *N Engl J Med* 1979;300:278-283.
4. Buzdar AU, Marcus C, Smith TL, Blumenschein GR. Early and delayed clinical cardiotoxicity of doxorubicin. *Cancer* 1985;55:2761-2765.
5. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109:2749-2754.
6. Lipshultz SE, Miller TM, Scully RE, Lipstiz SR, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol* 2012;30:1042-1049.
7. Garcia JAP, Simvoulidis LF, Salluh JJ, Hansen MH, et al. Levosimendan in acute decompensation of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Int J Cardiol* 2007;118:406-407.
8. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, et al. Anthracycline Induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213-220.
9. Silber JH, Cnaan A, Clark BJ, Paridon SM, et al. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol* 2004;22:820-828.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Sergio Emilio Prieto-Miranda

Svetlana Alexiévich
Voces de Chernóbil. Crónica del futuro
La guerra no tiene rostro de mujer
Debate. 2015

La escritora bielorrusa Svetlana Alexiévich fue la ganadora del premio Nobel de Literatura 2015, siendo la catorceava mujer en recibirlo y la primera que no pertenece al género de ficción. Ella nos entrega dos obras portentosas de la literatura actual traducidas al español: *Voces de Chernóbil*, *Crónica del futuro* y *La guerra no tiene rostro de mujer*. Al introducirse a ambos textos uno puede creer fácilmente en la posibilidad de leer dos libros de denuncia o investigación periodística según el contenido y el formato utilizado por la autora; sin embargo, ambos libros no son más que una expresión de lo que podemos llamar literatura, entiéndase esto como “arte cuyo medio de expresión es la palabra oral o escrita y en el que el lenguaje no tiene la función de informar, sino de proporcionar satisfacción o placer estético”.¹ De formación periodista y profesora de historia y alemán, Alexiévich basa su obra en un nuevo género de escritura polifónica a la que se denomina “novela colectiva”, “novela-evidencia”, donde utiliza la técnica del *collage* que yuxtapone testimonios individuales, con lo que se acerca más a la sustancia humana de los acontecimientos.²

En *Voces de Chernóbil. Crónica del futuro* (1997) la autora nos narra la tragedia misma de Chernóbil al explotar unos de sus reactores nucleares el 26 de abril de 1986 en la antigua Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas (URSS), y donde a través de “monólogos” evidencia a un sistema comunista abusivo, cerrado, caduco, autoritario, dogmático, en el que la carrera armamentista nuclear contra Estados Unidos y un patriotismo

mal llevado y mal entendido por su propia población causó la peor tragedia nuclear de la historia hasta el momento. La autora nos muestra en su libro diferentes facetas de la tragedia, sólo como un botón de muestra en el texto se describe a los “liquidadores”, quienes fueron los responsables de quitar a mano limpia todos los residuos del reactor nuclear, prácticamente sin ninguna protección, ante la obligación, complacencia y conocimiento de las autoridades de su tiempo. Por primera vez deja entrever a los responsables y cómo por casi dos semanas la URSS ocultó la explosión y cómo su entonces presidente Mijaíl Gorbachov se tardó en anunciarlo y establecer un plan de acción acorde con las características de la tragedia, lo que evidenció también graves defectos del sistema comunista vigente en ese tiempo. A manera de epílogo, al final de su libro describe: “a la fecha usted puede solicitar a la oficina de turismo de Kiev un viaje a la ciudad de Chernóbil y sus aldeas muertas, visitar Prípiat y la joya de su viaje es visitar el sarcófago por donde podrán ver las grietas del mismo reactor nuclear a través del cual ‘supuran’ los restos del combustible nuclear”. Como si usted leyera un libro de ficción o de terror. Así se lucra actualmente con esta tragedia.

En *La guerra no tiene rostro de mujer* (1983) la autora describe el papel de la mujer en la segunda Guerra Mundial, en la que se presume participaron cerca de dos millones de mujeres; utilizando el mismo formato de la entrevista-*collage*, nos narra las experiencias de muchas de ellas; en la parte introductoria del libro la autora se justifica y se dirige a sus lectores, señala las partes que omitió, las partes censuradas en su país y, en general, el trabajo de recuperar todas las evidencias narradas. Me parece que al realizar la lectura del libro podemos concluir que la mayoría de estas mujeres



fueron adolescentes entre 14 y 16 años de edad, que su experiencia, como en cualquier guerra, fue sumamente traumática, que la mayoría de ellas fueron voluntarias al sentir en su momento que ése era su deber como mujeres y patriotas, que muchas de ellas aprendieron a matar, lo que las marcó de manera negativa para siempre, que muchas de ellas jamás pudieron hacer su vida normal al terminar la guerra y sintieron que nunca tuvieron el mismo reconocimiento que su contraparte masculina; quizá este último aspecto es lo más relevante del libro.

Una parte importante de ambos libros y que logra transmitir la autora a través de un estilo muy depurado, es que el lector puede sentirse como testigo, involucrado, mostrar simpatía, enojo, ira, frustración con cada uno de los entrevistados. También es posible llegar a conocer aspectos relacionados con la conducta o comportamiento de la sociedad, que antes ya habíamos visto con los sistemas políticos totalitarios que abusan de su pueblo, que lo explotan, lo exprimen, lo denigran y un largo etcétera.

La escritura polifónica que utiliza Svetlana Alexiévich nos hace sentir y reflexionar, como lo señaló la Academia sueca: su obra es un monumento al sufrimiento y coraje de nuestro tiempo. Perseguida y censurada en su natal Bielorrusia durante más de 11 años, desde 2011 radica en Minsk. Ojalá pronto tengamos el resto de su obra traducida a nuestro idioma (*Chicos del zinc* y *Cautivos de la muerte*), que versa sobre la guerra de Afganistán y la caída del régimen soviético.²

REFERENCIAS

1. <http://es.thefreedictionary.com/literatura> (consultado el 18 de enero de 2016).
2. Svetlana Alexiévich. https://es.wikipedia.org/wiki/Svetlana_Alexiévich (consultado el 18 de enero de 2016).

Sergio Emilio Prieto-Miranda

Internista adscrito al departamento de Terapia Intensiva, Nuevo Hospital Civil Dr. Juan I Menchaca, Guadalajara, Jalisco, México
sergioprieto08@gmail.com

Manuel Ramiro H

Primo Levi, Leonardo de Benedetti

Así fue Auschwitz

Ariel. Barcelona 2015

Primo Levi es, si no *El* escritor del Holocausto, uno de los grandes escritores de la tragedia humana sucedida alrededor de la segunda Guerra Mundial. Sus obras *Si esto es un hombre*, *La tregua* y *Los hundidos y los salvados* resultan fundamentales para conocer y entender cómo sucedieron las cosas en los campos de exterminio

nazí; de manera fundamental, aunque no exclusiva en contra del pueblo judío. Primo Levi fue hecho prisionero en 1944 mientras ejercía como partisano cerca de Turín, su lugar de residencia, era químico, al detenerlo y percatarse que además era judío, lo enviaron a Auschwitz desde el campo de concentración de Fossoli di Carpi (Módena) cuando tenía 25 años y recién había terminado sus estudios profesionales. Benedetti era médico, 20 años mayor que Levi, y sufrió el mismo destino desde su camino a

Auschwitz y ambos supervivieron a las terribles condiciones de cautiverio y pudieron regresar a Turín, siguiendo el indescriptible periplo desde su liberación hasta su llegada a Italia. Se hicieron grandes amigos; Levi hizo muchas publicaciones, Benedetti, muy pocas. Ambos permanecieron prisioneros en Monowitz, uno de los campos de concentración satélites de Auschwitz.

Este libro resulta muy interesante porque reúne muchas obras sueltas, no publicadas antes, o cuando menos no difundidas, lo que ayuda enormemente a conocer y entender varias de las aportaciones de Levi y a conocer algunos puntos de vista de su amigo Benedetti. Incluye el primer escrito acerca de los campos de concentración que elaboró Levi en colaboración con Benedetti; quizá por eso aparece por primera vez en una revista médica, *Minerva Medica*, italiana publicada en Turín que aún se publica y está indexada en PubMed, Index medicus y Medline, la cita es: *Minerva Med* 1946;11(47):535-543. Aparece un año antes que la primera obra de Levi, que en opinión de muchos es su obra cumbre; *Si esto es un hombre*; al parecer, lo escriben inicialmente a instancias de las autoridades militares rusas para conocer las condiciones del campo. Pero el escrito rebasa la descripción del hospital del presidio, describe el traslado y la llegada al campo, la monstruosa selección de los prisioneros, las denigrantes condiciones de vida y de muerte dentro de la prisión y además las condiciones del sitio dedicado al tratamiento de los enfermos

y cómo se manejaban los médicos al tratar a los enfermos; es una paradoja que dentro de un campo como Monowitz existiera algo parecido a un hospital, pero existía. Este corto ensayo bastaría para conocer gran parte de los horrores del Holocausto. Destaco, por último, la descripción que hacen de los musulmanes (quizá la primera vez que se escribe este término para referirse a los prisioneros en condiciones de inanición y enfermedad próximos a morir), para destinarlos a los hornos crematorios; en el escrito relatan cómo se hacía en dos fases; una primera por el personal propio del centro sanitario y unos días después esto era ratificado por el jefe de los servicios de todo Auschwitz; comentan que no se explican por qué uno de ellos fue eximido de ir a los hornos a pesar de estar en pésimas condiciones; lo explican por el hecho de ser médico, aunque no saben si ello se debía a una conducta ordenada por los superiores o un acto de solidaridad gremial del segundo seleccionador. Un horror que nos permite conocer las condiciones de los campos en el primer escrito de Primo Levi.

Así fue Auschwitz contiene muchos otros escritos valiosos, como las declaraciones de Levi y Benedetti en los juicios de Eichmann, Bosshammer y Mengele.

Además, contiene uno de los últimos escritos de Levi: *A nuestra generación*, en el que resalta la importancia de mantener vivo el conocimiento del Holocausto para evitar que se repita.

Ketorolaco SUPRADOL®

Suprime el dolor

Cuando es apremiante suprimir el dolor...

SUPRADOL® Ketorolaco trometamina. Tabletas, tabletas sublinguales, inyectable, Gel. **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Cada tableta contiene: Ketorolaco trometamina 10 mg. Excipiente c.p.p. 1 tableta. Cada tableta sublingual contiene: Ketorolaco trometamina 30 mg. Excipiente c.p.p. 1 tableta. Cada ampolla con solución inyectable contiene: Ketorolaco trometamina 30 mg. Vehículo c.p.p. 1 mL. Cada ampolla con solución inyectable contiene: Ketorolaco trometamina 60 mg. Vehículo c.p.p. 2 mL. Cada jeringa prellenada contiene: Ketorolaco trometamina 30 mg. Vehículo c.p.p. 1 mL. Cada 100 mg de gel contiene: Ketorolaco trometamina 2 g. Excipiente c.p.p. 100 g. El ketorolaco trometamina pertenece al grupo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Su nombre químico es: ácido (-)-S-benzil-2, 3-dihidro-1H-pirrozol-1-carboxilato, 2-amino-2-(hidroximetil)-, 3-propanolol. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Analgésico no narcótico. **SUPRADOL®** tabletas, tabletas sublinguales y solución inyectable está indicado para el tratamiento del dolor agudo a corto plazo. **SUPRADOL®** Gel, analgésico antiinflamatorio de aplicación tópica para el tratamiento de dolores musculares, articulares y post-traumáticos. Es eficaz en el tratamiento de traumatismos de tejidos blandos, como esguinces, torceduras, bursitis, tendinitis, epicondilitis, sinovitis y esclerosis de articulaciones superficiales (dedos, rodilla, tobillo). **CONTRINDICACIONES:** Antecedente de hipersensibilidad a ketorolaco, ácido acetilsalicílico u otros AINEs. Antecedente de úlcera, perforación o sangrado gastrointestinal. No debe ser utilizado en pacientes con síndrome de poliposis nasal, angioedema y brucismo secundarios al uso de ácido acetilsalicílico, ni ante úlcera péptica activa. No se debe administrar en niños en el postoperatorio de amigdalectomía. No se recomienda en analgesia obstétrica. No debe ser aplicado en o cerca de los ojos, mucosas o heridas abiertas. **PRECAUCIONES GENERALES:** Ketorolaco puede ser causa de úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y/o perforación. Debido al efecto de inhibición de la síntesis de prostaglandinas ketorolaco puede causar una reducción del flujo renal que disminuya la función renal, en particular en pacientes con daño renal preexistente. Se deberá tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad alérgica ya que se han reportado reacciones anafilácticas con la administración de ketorolaco. Asimismo se ha reportado la presentación de reacciones anafilácticas y anafiláticas en sujetos sin antecedentes de atopía. Ketorolaco inhibe la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado; aunque a diferencia del ácido acetilsalicílico la función plaquetaria vuelve a ser normal 24 a 48 horas después de suspender el tratamiento. Aunque no se ha demostrado interacción entre ketorolaco y heparina o warfarina, ketorolaco se deberá utilizar con precaución en este caso y se deberá realizar seguimiento estrecho del paciente. El médico deberá tener presente el riesgo de hemorragia o hematoma postquirúrgico durante el uso de ketorolaco, así como de cualquier otro AINE. No se deberá administrar ketorolaco a pacientes que estén recibiendo otro AINE por el riesgo acumulativo de las reacciones colaterales características de estos fármacos. Ketorolaco se deberá administrar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial u otros padecimientos cardiovasculares, ya que se han descrito casos de retención de líquidos y edema con la administración de ketorolaco. Se deberá realizar ajuste de la dosis en pacientes >65 años, en sujetos con peso menor de 50 kg y en pacientes con elevación de creatinina sérica. En estos casos, la dosis total diaria no deberá exceder 60 mg. La capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria puede verse afectada en los individuos tratados con ketorolaco, debido a la presentación de somnolencia, mareo, vértigo, depresión e insomnio, por lo que se deberán extremar las precauciones cuando se realicen actividades que exijan atención. Ketorolaco puede potenciar la toxicidad asociada al tratamiento con metotrexato. Probenecid altera la farmacocinética de ketorolaco. **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** No se recomienda su uso durante el embarazo, el trabajo de parto o el parto. Tampoco durante la lactancia. **SUPRADOL®** Gel no debe ser aplicado en o cerca de los ojos, mucosas o heridas abiertas. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** La incidencia de eventos adversos asociados al uso de AINEs disminuye de 50 a 10%, cuando se utilizan durante períodos cortos. Con el uso de ketorolaco, las reacciones secundarias son poco frecuentes: úlcera péptica, sangrado gastrointestinal, sangrado rectal, melena, náusea, dispepsia, dolor gastrointestinal, diarrea, constipación, hinchazón, sensación de plenitud, distensión hepática, estomatitis, vómito, gastritis, eructos, edema, estomatitis, mialgia, aumento de peso, rubor, palidez, hipertensión, purpura, somnolencia, mareo, cefalea, sudoración, boca seca, náuseas, parosmia, pensamientos anormales, depresión, euforia, sed excesiva, incapacidad para concentrarse, insomnio, estimulación, vértigo, disnea, como incremento en la frecuencia cardíaca, cianosis, hematuria, prurito, urticaria, rash, anomalías del gusto y de la vista, irrititis. Aunque raramente, también se han observado como reacciones adversas: insuficiencia renal aguda, dolor en el tórax con o sin hematuria y/o azoemia, hiponatremia, hipercalemia, síndrome urémico hemolítico, retención urinaria, reacciones de hipersensibilidad, eritema, broncospasma, edema laríngeo, hipotensión, rubor, rash, hepatitis, ictericia colestática, insuficiencia hepática, síndrome de Lylel, síndrome de Stevens Johnson, dermatitis exfoliativa, rash maculopapular, sangrado de herida postquirúrgica, trombocitopenia, epistaxis, convulsiones, sueños anormales, alucinaciones, hiperemesis, pérdida de la agudeza auditiva, meningitis séptica y síntomas extrapiramidales. **SUPRADOL®** Gel, se han reportado reacciones locales en el sitio de aplicación, como irritación, ardor, dermatitis, pero raramente de seriedad suficiente como para discontinuar el tratamiento. En pacientes susceptibles puede desencadenar reacciones de tipo alérgico, en caso de que ocurra erupción o irritación durante el tratamiento con **SUPRADOL®** Gel, éste deberá ser discontinuado. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** **SUPRADOL®** se une a un gran número de proteínas plasmáticas (99.2%) en relación directa con la concentración. No altera la fijación protéica de la digoxina. Los estudios in vitro indicaron que frente a concentraciones terapéuticas de salicilato (30 µg/mL), la fijación de ketorolaco se redujo un 2%. Las concentraciones terapéuticas de digoxina, paracetamol, fenitoína y talbutamida, no alteran la fijación protéica de ketorolaco. Como es un fármaco potente y se encuentra presente en bajas concentraciones en el plasma, no se esperaba que desplazara significativamente a otros fármacos fijados a las proteínas. En los estudios realizados en animales o en humanos no hay ninguna evidencia de que ketorolaco induzca o inhiba los enzimas hepáticos capaces de metabolizarlo o de metabolizar otros fármacos. En consecuencia, no se esperaba que **SUPRADOL®** altera la farmacocinética de otros medicamentos. Probenecid reduce la depuración de ketorolaco lo cual aumenta la concentración plasmática (tríplica la curva), así como la vida media (aproximadamente el doble). Asimismo, reduce la respuesta a furosemida en 20%. Ketorolaco induce una posible inhibición de la depuración renal de litio, lo que resulta en una elevación de la concentración plasmática de este y de su toxicidad potencial. Reduce la depuración de metotrexato, por lo que posiblemente aumente la toxicidad del mismo. La administración concomitante de **SUPRADOL®** o inhibidores de la HCA aumenta el riesgo de dolor renal, particularmente en pacientes con nefropatías de volumen. Ketorolaco ha sido administrado concomitantemente con morfina o morfina en dosis estándar de dosis de dolor postquirúrgico, sin evidencia de interacciones adversas. Una dosis alta en perros disminuye la velocidad para el grado de absorción de ketorolaco oral. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** En los estudios clínicos realizados hasta el momento, **SUPRADOL®** no ha mostrado potencial teratogénico, carcinogénico o mutagénico. **DOSES Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral, sublingual, I.V. o I.M. **Adultos:** 10 mg cada 4 a 6 horas; para un máximo de 40 mg en 24 horas. En caso de transición de la vía IM o la oral, la dosis oral no debe exceder 40 mg en 24 horas (6 a 120 mg al día dosis total). Uso I.M.: 30 a 60 mg iniciales, seguidos de 10 a 30 mg cada 6 horas para un total de 150 mg el primer día y posteriormente 120 mg al día por un máximo de 3 días. Uso I.V.: Bolus 30 mg administrados en un lapso de 15 segundos, seguidos de la aplicación de 10 a 30 mg cada 6 horas, durante un máximo de 5 días; sin rebasar la dosis máxima de 120 mg al día. Infusión: Iniciar con un bolo de 30 mg I.V. en un mínimo de 15 segundos y posteriormente seguir con una infusión continua con una velocidad máxima de 5 mg/hora. (Es compatible con las soluciones parenterales convencionales). El tratamiento parenteral no deberá exceder de 5 días, sin sobrepasar la dosis parenteral máxima de 120 mg al día. Sublingual: se administra colocando la tableta debajo de la lengua, hasta su disolución completa. No se debe ingerir la tableta completa. En adultos y mayores de 16 años con más de 50 kg: 1 tableta (30 mg) al inicio, pudiéndose repetir la dosis cada 6 horas sin exceder de 4 tabletas (120 mg) en 24 horas, durante 2 a 5 días como máximo. Adultos > 65 años o con peso corporal menor de 50 kg, o con insuficiencia renal: 1/2 tableta (15 mg) cada 6 horas sin exceder de 2 tabletas (60 mg) en 24 horas, durante 2 a 5 días máximo. Gel: Aplique 3-4 veces al día sobre el área afectada, tratando suavemente hasta que **SUPRADOL®** Gel se absorba completamente. **SUPRADOL®** Gel puede utilizarse concomitantemente con otras presentaciones de **SUPRADOL®**. Niños: Las dosis recomendadas y las indicaciones para el uso de **SUPRADOL®** Gel en niños aún no han sido establecidas. Desfibración por razón necesaria: **SUPRADOL®** puede administrarse en un esquema de acuerdo a la necesidad del paciente dependiendo de la severidad y tipo del dolor, para esto, se requiere una dosis inicial de 30 a 60 mg y posteriormente se ajustará la dosis y/o el horario; sin sobrepasar la dosis máxima diaria (150 mg por el 1er día y 120 mg los días subsiguientes). Si posterior a la dosis inicial recomendada anteriormente se presenta el dolor antes de las 6 horas podrá incrementarse el 50% de la dosis parenteral administrada, si por el contrario, el paciente no refiere analgesia en los 6 horas podrá disminuirse en un 20% la dosis parenteral administrada. Esquema de transición de la vía parenteral a la vía oral: **Adultos:** El día del cambio a la vía oral la dosis no debe exceder 120 mg/día; reduciendo la dosis máxima oral de ese mismo día (40 mg); las dosis orales de los días posteriores no deberán exceder la dosis máxima diaria (40 mg). Niños: para niños mayores de 3 años, se recomienda una dosis I.M. o I.V. de 0.75 mg/kg cada 6 horas hasta una dosis máxima diaria de 60 mg. Debe regularse la dosis de acuerdo a la respuesta. La administración parenteral no debe exceder de 5 días. Infusión intravenosa en niños: 0.17 mg/kg/h, sin exceder la dosis máxima recomendada. **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (Adultos):** Dosis diarias de 360 mg administradas durante 5 días consecutivos, causan dolor abdominal y úlcera péptica que cura después de discontinuarse el tratamiento. Dosis únicas de 200 mg administradas por vía oral o voluntarios sanos, no produjeron efectos adversos aparentes. Se ha reportado acidosis metabólica después de la sobredosis intencional. La diálisis peritoneal o hemodialisis no depuran significativamente al ketorolaco. **PRESENTACIONES:** Caja con 10 tabletas de 10 mg. Caja con 3 ampollas de 30 mg/1 mL. Caja con 3 ampollas de 60 mg/2 mL. Caja con 1 y 3 jeringas prellenadas de 30 mg/1 mL (I.V.P.R.). Caja con 4 tabletas sublinguales de 30 mg de ketorolaco trometamina en envase de burbujas. Caja con tubo de 30g. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. No se administre en el embarazo, durante el parto y la lactancia. **SUPRADOL®** Gel no debe administrarse en niños menores de 12 años. **LABORATORIOS LIOMONT, S.A. DE C.V.** Etica Farmacéutica desde 1938. A. López Matos. Mxm. 68 Cuajimalpa 05000 México. D.F. Regs. 026M92, 026M92, 096M2009 y 260M99-SSA, IV No. de Entrode: 033010105. No. de entrode SSA: 1433002023675



...Cambie la expresión de su paciente





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

Kastandi®

Duloxetina



ANTIDEPRESIVO

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada TABLETA

Table with 2 columns: Duloxetina clorhidrato equivalente a, 60 mg, 30 mg; Excipiente, cpb, 1 tableta

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Duloxetina está indicado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, dolor por neuropatía diabética periférica, tratamiento del dolor musculoesquelético crónico debido a espondilitis crónica y lumbalgia, fibromialgia y en trastorno por ansiedad generalizada. CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad conocida a la Duloxetina o a los componentes de la fórmula, Duloxetina no debe usarse en combinación con inhibidores de la monoaminooxidasa ni dentro de los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa. PRECAUCIONES GENERALES: Al igual que con otros medicamentos activos sobre el SNC, la Duloxetina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía y/o convulsiones. Se ha reportado midriasis en asociación con Duloxetina por lo tanto, cuando se prescriba Duloxetina en pacientes con incremento de la presión intraocular o en pacientes con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho se deberá hacer con precaución. Pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30ml/min) o insuficiencia hepática severa, se observa un incremento en las concentraciones plasmáticas de Duloxetina. Se debe utilizar una dosis inicial menor en dichos pacientes si es clínicamente importante. En algunos pacientes Duloxetina se asocia con incremento de la presión arterial. En pacientes con hipertensión arterial conocida y/o 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 [SRS] o inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina, casos aislados de ideas suicidas y comportamiento suicida se han reportado durante la terapia con Duloxetina o en forma temprana después de la suspensión del tratamiento. Aunque no se ha establecido un papel causal de la Duloxetina en la inducción de dichos eventos, algunos análisis de datos agrupados de antidepresivos en trastornos psiquiátricos indicaron un aumento en el riesgo en pacientes pediátricos y adultos jóvenes (< 25 años) en comparación con placebo. No hay experiencia en pacientes menores de 18 años. Duloxetina puede asociarse con eventos indeseados de sedación y mareo, por lo que se debe recomendar a los pacientes medidas de precaución al manejar maquinaria o vehículos de motor. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: Duloxetina solo debe ser utilizado durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial sobre el feto. No hubo evidencia de teratogenicidad en los estudios en animales. Lactancia: La Duloxetina se excreta en la leche materna. No se conoce la seguridad de Duloxetina en lactantes, no se recomienda la lactancia mientras se recibe Duloxetina. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: Se ha reportado: Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, arritmia supraventricular, glaucoma, hepatitis, ictericia, reacción anafiláctica, hipersensibilidad, hiponatriemia, hiperlipidemia (reportada principalmente en pacientes diabéticos), trismo, espasmo muscular, trastorno extrapiramidal, síndrome serotoninérgico, convulsiones, manía, edema angioneurótico, equimosis, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria, hipotensión ortostática y síncope (especialmente al inicio del tratamiento), crisis hipertensiva. Eventos que se presentaron rara vez: erupción cutánea, alucinaciones y retención urinaria. Con la suspensión abrupta de Duloxetina se ha reportado: mareo, náusea, cefalea, parestias, vértigo, irritabilidad, pesadillas, insomnio, diarrea, ansiedad, hiperhidrosis y vértigo. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: El uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2A2, es probable que resulte en mayores concentraciones de Duloxetina, por lo que se debe utilizar una dosis menor de Duloxetina (Algunos antibióticos del grupo de las quinolonas Fluvoxamina (100mg una vez al día, disminuyó la depuración plasmática aparente de Duloxetina en cerca de 77%). Duloxetina es un inhibidor moderado del CYP2D6. Su uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6 puede ocasionar concentraciones más elevadas de Duloxetina. Cuando se coadministró Duloxetina a una dosis de 60 mg dos veces al día con una dosis única de desipramina, el AUC de desipramina se incrementó 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, ISRS, IRSNs, triptanos o tramadol) puede ocasionar síndrome serotoninérgico. La administración de Duloxetina a pacientes que esté tomando otro medicamento que también sea una de forma importante a las proteínas, puede causar un incremento en las concentraciones libres de cualquiera de ellos. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Carcinogénesis Estudios en ratas y ratones por 2 años. En ratones hembra que recibieron Duloxetina, hubo un incremento en la incidencia de adenoma hepatocelular y de carcinoma sólo en el grupo de dosis altas (144 mg/kg/día), pero esto se consideró como secundario a la inducción de enzimas hepáticas con hipertrofia centrolobulillar asociada y vacuolación. La importancia para el humano de estos datos en ratones no se conoce. La Duloxetina carece de efecto mutagénico Alteraciones de la fertilidad: En ratas hembra que recibieron Duloxetina (45 mg/kg/día), se observó disminución en el consumo materno de alimento y de peso corporal, disrupción del ciclo estral, depresión en los índices de nacidos vivos y en la sobrevivencia de la prole, y retardando en el crecimiento de la prole. El nivel de efecto no observado (NOEL) de toxicidad materna, toxicidad reproductiva, y toxicidad del desarrollo en el estudio de fertilidad femenina fue de 10 mg/kg/día. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral. Depresión, dolor por neuropatía diabética periférica y trastornos de ansiedad generalizada: iniciarse con una dosis de 60 mg c/24 h con o sin alimentos. Algunos pacientes pueden requerir dosis por arriba de la recomendada de 60 mg diarios, hasta una dosis máxima de 120 mg por día. En pacientes en los que la tolerabilidad puede ser motivo de preocupación se puede iniciar con una dosis de 30 mg una vez al día por 1 semana, para permitir que el paciente se adapte al medicamento antes de incrementar la dosis recomendada de 60 mg. En pacientes con enfermedad renal terminal (depuración de creatinina < 30 ml/min) se recomienda 30 mg una vez al día. Pacientes con insuficiencia hepática, la dosis inicial debe de ser menor o menos frecuente. La Duloxetina no se ha estudiado en menores de 18 años. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: La experiencia clínica con sobredosis de Duloxetina es limitada. En los estudios clínicos, se reportaron casos de ingestión aguda hasta de 3,000 mg. Solos o en combinación con otros medicamentos, ninguno fatal. Sin embargo, experiencia post comercialización a reportado muertes con sobredosis agudas, principalmente con sobredosis mixtas, pero también con Duloxetina sola a dosis de aproximadamente 1,000 mg. Los signos y síntomas de sobredosis (la mayoría con otros medicamentos) incluyen síndrome serotoninérgico, somnolencia, vómito y convulsiones. No se conoce un antídoto específico, pero si se desarrolla síndrome serotoninérgico, debe considerarse ciproheptadina, y/o control de temperatura, medidas generales como establecer una vía aérea, vigilar los signos vitales y el ritmo cardíaco, lavado gástrico, administración de carbón activado para limitar la absorción y tratamiento sintomático. PRESENTACIONES: Caja con 7 tabletas de liberación retardada de 30 mg y 28 tabletas de liberación retardada de 60 mg de Duloxetina. LEYENDAS DE PROTECCIÓN: Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. Su empleo durante el embarazo queda bajo la responsabilidad del médico, no se use durante la lactancia y en menores de 18 años. LABORATORIOS SENOSIAIN S.A. DE C.V. Camino a San Luis Rey No. 221 Ex Hacienda Santa Rita C.P. 38137 Celaya, Gto. México. NÚMERO DE REG. 063M2014 SSA NO. DE ENTRADA: 15330202C1043

Ketorolaco trometamina más vitaminas B1 B6 B12 Esmisen® Fusión que restablece

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

Table with 2 columns: Ketorolaco trometamina, 5.000 mg; Tiamina, 50.000 mg; Piridoxina, 50.000 mg; Cianocobalamina, 1.000 mg; Excipiente cpb, 1 tableta

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

BIBLIOGRAFÍA:

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

Senovital®



Senovital® Montelukast sódico. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada tableta contiene: Montelukast sódico equivalente a 10 mg de Montelukast. Excipiente cpb 1 tableta.

Cada sobre con granulado contiene: Montelukast sódico equivalente a 4,00 mg de Montelukast. Excipiente cpb 500 mg.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Senovital. Antagonista selectivo de los receptores de leucotrienos, inhibidor específico de los receptores cisteinil-leucotrieno (CysLT1), está indicado en la profilaxis y tratamiento del asma crónico, pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, y en la prevención de la broncoconstricción inducida por ejercicio y en el alivio sintomático diurno y nocturno de la rinitis alérgica estacional o perenne.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto, embarazo y lactancia. PRECAUCIONES GENERALES: No se recomienda Senovital para tratar los ataques asmáticos agudos, se debe instruir a los pacientes para que tengan siempre disponible la medicación de rescate. No se deben substituir bruscamente los corticosteroides inhalados con Senovital. La reducción de dosis de corticosteroides por vía sistémica en pacientes en tratamiento con agentes antiasmáticos, han presentado los siguientes efectos: eosinofilia, vasculitis cutánea, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y/o neuropatía diagnosticada en algunas ocasiones como síndrome de Churg-Strauss, una vasculitis eosinofílica sistémica.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA: Sólo se debe usar durante el embarazo si es claramente necesario. Se desconoce si Senovital es excretado con la leche humana.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: Senovital ha sido generalmente bien tolerado. En general, los efectos colaterales observados durante los estudios clínicos y que usualmente fueron leves, no hicieron necesario suspender el tratamiento. La incidencia total de efectos colaterales reportada con Senovital fue similar a la observada con placebo: diarrea, hiperquinesia, asma, dermatitis ecematosas y erupción cutánea, somnolencia. Experiencia post-comercialización: Se han reportado: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia, angioedema, prurito, erupción cutánea, urticaria y, muy raramente, infiltración hepática eosinofílica); anomalías del sueño y alucinaciones, mareos, irritabilidad, agitación incluyendo comportamiento agresivo, inquietud, insomnio, parestias/Hipoestesia y -muy raramente- convulsiones, náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea, muy raramente, hepatitis coléstica; migraja incluyendo calambres musculares; tendencia incrementada al sangrado, hematomas, palpitaciones y edema.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS: Montelukast puede inhibir el metabolismo de drogas principalmente metabolizadas por el CYP 2C8 paclitaxel, rosiglitazona, repaglinida.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: En los estudios realizados hasta este momento no se han detectado efectos de toxicidad, carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis ni sobre la fertilidad.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Adultos y niños mayores a 15 años

En asma y/o rinitis alérgica estacional tomar una tableta recubierta de 10 mg por la tarde. En rinitis alérgica estacional se sugiere individualizar el horario a las necesidades del paciente.

Senovital sobre con granulado con 4 mg de montelukast está indicado en niños de 6 meses hasta los 2 años de edad.

En asma y/o rinitis alérgica estacional, administrar un sobre de 4 mg por la tarde. En rinitis alérgica estacional se sugiere individualizar el horario a las necesidades del paciente.

Reducción del tratamiento concomitante: Si el paciente está bajo tratamiento con broncodilatadores y corticoides inhalados y no hay control del asma, se puede agregar Senovital, usualmente después de la primera dosis puede aparecer respuesta clínica, se puede disminuir gradualmente y bajo supervisión médica el tratamiento del broncodilatador o del corticoide de acuerdo a la tolerancia del paciente.

Senovital produce su efecto terapéutico alrededor de 24 horas. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada, insuficiencia renal o deterioro hepático leve a moderado.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: Hasta el momento no se han reportado, sin embargo en caso de sobredosis, se recomiendan medidas generales.

PRESENTACIONES: Caja con 30 tabletas recubiertas de 10 mg cada una. Caja con 15 sobres con granulado de 4 mg cada uno. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO: Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. LEYENDAS DE PROTECCIÓN: Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica.

FABRICADO POR: Laboratorios Senosiaín S.A. de C.V. Camino a San Luis Rey No. 221 Ex Hacienda Sta. Rita C.P. 38137, Celaya, Gto. México.

Reg. No. 300M2011 SSA IV / 003M2012 SSA IV No. de entrada: 12330202C1327

Exea®

Senosiaín®

Cetus®

Senosiaín®

Cetus®

Senosiaín®

SENOV-01A-12

UROCLASIO[®] NF
Citrato de potasio - Ácido cítrico

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución
Fórmula: Cada 100 mL contienen:
Citrato de potasio monohidratado..... 30.0 g
Ácido cítrico anhidro equivalente a..... 5.0 g
de Ácido cítrico monohidratado
Vehículo cbp.....100.0 mL

Cada 5 mL proveen 14 mEq de potasio, equivalentes a 14 mEq de bicarbonato

Polvo
Fórmula: Cada sobre contiene:
Citrato de Potasio Monohidratado.....1.500 g
Ácido Cítrico Anhidro equivalente a.....0.250 g
de Ácido Cítrico Monohidratado
Excipiente cbp.....2.500 g

INDICACIONES TERAPÉUTICAS Nefrolitiasis cálcica hipocitrúrica; litiasis por ácido úrico con o sin nefrolitiasis cálcica; profiláctico para evitar la recurrencia en la formación de cálculos urinarios en pacientes ya tratados; alcalinizante urinario. **CONTRAINDICACIONES** Insuficiencia renal severa; pacientes con dietas restringidas en sodio; enfermedad de Addison sin tratamiento; lesión miocárdica severa; deshidratación aguda; hipercalemia; vaciamiento gástrico lento; estenosis esofágica; obstrucción o estrechez intestinal; uso de medicamentos anticolinérgicos; infección urinaria activa. **PRECAUCIONES GENERALES** Este medicamento siempre deberá administrarse bajo estricta supervisión médica. Debe instruirse a los pacientes para que disuelvan adecuadamente el Uroclasio[®] NF en agua, para minimizar la posibilidad de daño gastrointestinal, a su vez se recomienda la administración de cada dosis después de las comidas. Se recomienda precaución al utilizarlo en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edema o cualquier condición que pueda alterarse por la ingesta de sodio o potasio. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA** No se utilice durante el embarazo o lactancia. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS** En pacientes sensibles puede ocasionar ardor epigástrico y pirosis. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO** Puede ocurrir aumento del efecto o toxicidad al combinarse con medicamentos que contengan potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o glucósidos cardíacos. Los medicamentos que retardan el tránsito gastrointestinal (p.ej. anticolinérgicos) pueden desencadenar irritación gastrointestinal por las sales de potasio. Uroclasio[®] NF puede ser asociado al tratamiento con agentes uricosúricos (alopurinol). **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.** No existen datos reportados a la fecha. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN Oral.** Uroclasio[®] NF solución: Cada 5 ml de solución deben disolverse en un vaso de agua (200 ml). Administrar 5 a 10 ml de Uroclasio[®] NF tres veces al día junto con los alimentos. No debe rebasarse la dosis de 36 ml al día. Uroclasio[®] NF Polvo: disolver uno a dos sobres en un vaso de agua (200 ml) tres veces al día junto con los alimentos. No deberá rebasarse la dosis de 6 sobres al día. Pueden requerirse dosis mayores para lograr el efecto deseado que es elevar el pH urinario por arriba de 7. Se recomienda realizar determinaciones de pH urinario cada 2 a 3 meses hasta estabilizarse y posteriormente cada 4 a 6 meses. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL** La intoxicación por potasio ocasiona astenia, debilidad, confusión mental, prurito en las extremidades y alteraciones electrocardiográficas: desaparición de la onda P, ensanchamiento y aplanamiento del complejo QRS, cambios del segmento S-T, ondas T altas y picudas. En caso de ocurrir hipercalemia, las medidas terapéuticas incluyen: (1) Eliminación de todos los alimentos o medicamentos que contengan potasio. (2) Administración intravenosa de 300-500 ml/hr de solución glucosada (10 a 25%) más 10 unidades de insulina por cada 20 g de dextrosa. (3) Uso de resinas de intercambio, hemodiálisis o diálisis peritoneal. (4) Corrección de la acidosis, si existe, con bicarbonato de sodio IV. **PRESENTACIÓN** Uroclasio[®] NF solución: caja con frasco con 150 mL y jeringa dosificadora de 5 mL. Uroclasio[®] NF Polvo: caja con 30 sobres de 2.5 g c/u. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN** Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx **LABORATORIO** Hecho en México por: Italmex, S.A. Calzada de Tlalpan No. 3218 Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850, Deleg. Coyoacán, D.F. México. **REGISTRO** Uroclasio[®] NF solución: Reg. No. 14494 SSA IV Uroclasio[®] NF Polvo: Reg. No. 096M2015 SSA IV © Marca Registrada IPP No. 153300202C3467

Aviso No. 153300202C4915 SSA.

ITALDERMOL[®] G *Triticum vulgare* y Gentamicina **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Cada 100 g de Crema contienen: Extracto acuoso de *Triticum vulgare* 15 g Sulfato de Gentamicina equivalente a 100 mg de Gentamicina Excipiente cbp.....100 g **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Italdermol[®] G es un cicatrizante asociado a un antibiótico aminoglucósido, recomendado en heridas de la piel que requieran estimulación de los procesos de epitelización y cicatrización, que cursen con infección o sospecha de la misma. También se encuentra indicado en: abrasiones, quemaduras, escoriaciones, heridas quirúrgicas dehiscentes o con cicatrización retardada; cierre de heridas por segunda intención, úlceras varicosas y úlceras por decúbito. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula. No debe sustituir al tratamiento específico de heridas y quemaduras complicadas. No se administre en quemaduras de tercer grado o en aquellas cuya superficie corporal sea >20%. **PRECAUCIONES GENERALES:** El uso prolongado de productos de aplicación cutánea, pueden ocasionar dermatitis atópica. El uso de antibióticos tópicos ocasionalmente puede causar el crecimiento de microorganismos oportunistas. Si se desarrolla superinfección, el tratamiento debe ser suspendido e iniciar la terapia pertinente. En caso de uso en superficies corporales extensas, especialmente durante periodos prolongados y en presencia de lesiones con pérdida de continuidad de la piel, se recomienda ser cauteloso, particularmente en poblaciones especiales como pediátrica y en mujeres durante el embarazo. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** La seguridad de Italdermol G[®] no ha sido probada en mujeres embarazadas, ver precauciones generales. No se recomienda su uso durante la lactancia. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Puede ocurrir hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, que se manifiesta por irritación transitoria (eritema y prurito), usualmente no requiere la suspensión del tratamiento y cederán después de finalizado éste. El uso prolongado y excesivo de gentamicina tópica puede conducir al crecimiento de microorganismos oportunistas y bacterias no susceptibles. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** No se conocen a la fecha. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Ninguna. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Tópica. Italdermol[®] G crema: Después de hacer un desbridamiento y limpieza de la herida, aplicar una capa delgada de crema sobre la misma dos veces al día, se recomienda cubrir el área con una gasa estéril. La duración del tratamiento se determinará de acuerdo a la respuesta clínica, pudiendo ser de hasta 28 días. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** No se han reportado casos de ingesta accidental. La gentamicina no se absorbe por vía gastrointestinal. Una sobredosificación tópica única no deberá producir síntomas. **PRESENTACIONES:** Caja con tubo con 10g, 30g ó 50g. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Este producto no es para uso oftálmico. **NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:** Hecho en México por: Italmex, S.A. Calzada de Tlalpan 3218 Santa Úrsula Coapa, Coyoacán C.P. 04850, México, D.F. **NUMERO DE REGISTRO** Reg. No. 279M2009 SSA IV IPP oficio No. 093300CT050725 ©= Marca Registrada **Referencia 1.** Carducci M, et al. Bacteriologic study and clinic observations about the use of fitostimoline in the chronic ulcers of inferior limbs. *Rass Int Clin e Terapia* 1988;Vol.LXVIII(11):1-13. Aviso de publicidad No: 143300202C7563 SSA

Italdermol[®] G

Triticum vulgare y Gentamicina

Estimula y favorece la cicatrización

**Rápida recuperación
en heridas infectadas**

Triple acción:

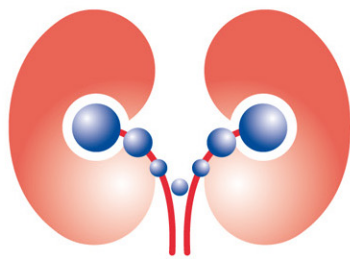
- Cicatrizante
- Regeneradora⁽¹⁾
- Antibiótica

Tubo con 30 g



Con Gentamicina al 0.1%
Aplicar 2 veces al día

Italmex
P H A R M A



UROCLASIO[®] NF

Citrato de Potasio/Ácido Cítrico

Disuelve y resuelve[®] los cálculos urinarios mixtos^{1,2}



Ahora también en sobres.

**Mayor
comodidad al
mismo precio**



**30 sobres
de 2.5 g c/u**



**Frasco con
150 ML**

Italmex
P H A R M A



Reg. No. 013M2002 SSA IV VALSARTAN



Reg. No. 355M98 SSA IV VALSARTAN + HCTZ

POTENCIA ANTIHIPERTENSIVA¹

Co-Diovan[®]

DIOVAN[®]

PRESENTACIONES

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



PRESENTACIONES

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

No. de Aviso SSA: 163300202C1175

NP4: MX160249779

Referencias: 1. Prat M.H., Antihypertensive effects of Valsartan. Results of a national multicentric study. Revista médica de Chile v.128, n.5, Santiago mayo 2000. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-9887200000500004>
*Para mayor información, consultar la IPP del Producto

MATERIAL EXCLUSIVO PARA PROFESIONALES DE LA SALUD