

**EDITORIAL**

- 263** **Convergencia de procesos de certificación y recertificación de especialistas en Estados Unidos y México**  
*Miguel Ángel Fernández-Ortega, Maximiliano Cuevas, Jorge Antonio Aldrete-Velasco, Alan Edward Barrell*

**ARTÍCULOS ORIGINALES**

- 271** **Neumonía bacteriana, resistencia antimicrobiana e importancia de crear guías locales**  
*Teresa Ivonne Gonzaga-López, Triana Gabriela Salgado-Muñoz, Isaac Morones-Esquivel, Adriana Paula Matamoros-Mejía, José Oscar Terán-González, Sheila Arteaga-Vázquez, Luis Javier Castro-D'Franchis, Abraham Emilio Reyes-Jiménez, Francisco Javier Mijangos-Huesca*
- 277** **Resistencia a quinolonas en enterobacterias con betalactamasa de espectro extendido**  
*Triana Gabriela Salgado-Muñoz, Isaac Morones-Esquivel, Teresa Ivonne Gonzaga-López, Adriana Paula Matamoros-Mejía, José Oscar Terán-González, Sheila Arteaga-Vázquez, Luis Javier Castro-D'Franchis, Abraham Emilio Reyes-Jiménez, Diana Saraí López-González, Dushan Meza-Oviedo*
- 284** **Comparación individual de tres terapias antiinflamatorias en el tratamiento de la encefalopatía hepática**  
*David Dávila-Sosa, Gustavo Avilés-Rosas, José Juan Lozano-Nuevo, Germán Vargas-Ayala, Leticia Rodríguez-López*
- 296** **Disfunción endotelial evaluada a través de fotopletismografía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2**  
*Lilia Castillo-Martínez, Gerson Ortiz-Suárez, Álvaro Montañez-Orozco, Arturo Orea-Tejeda, Candace Keirns-Davis, Fernando Dávila-Radilla, Efraín Alcalá-Dávila, Eric Kauffman-Ortega, Oscar Infante-Vázquez, Raúl Martínez-Memije*
- 307** **Análisis del comportamiento hemodinámico durante la prueba de inclinación de acuerdo con los distintos tipos de respuesta disautonómica (estudio REDIS-2, respuesta disfuncional, subanálisis del estudio REDIS)**  
*Emmanuel Solís-Ayala, Luis Fernando García-Frade Ruiz*

**ARTÍCULOS DE REVISIÓN**

- 318** **Diabetes y cáncer ¿es real la asociación?**  
*Jesús Duarte M, Socorro Romero F, Rogelio F Espinosa L, Graciela Sánchez R*
- 330** **Antibiótico más relacionado con colitis por antimicrobianos en pacientes hospitalizados**  
*Amairani Sierra-Hernández, Laura Olivia Estrada-Hernández*
- 341** **Crisis miasténica**  
*José A Fernández, Antonio Fernández-Valiñas, Jorge Aldrete-Velasco, Daniel Hernández-Salcedo, Joel Orozco-Paredes, Antonio Lugo-Dimas*

**ARTÍCULO DE OPINIÓN**

- 355** **Experiencias en calidad médica en un centro hospitalario con la intención de ofrecer una buena práctica**  
*Bernardo Tanur-Tatz*

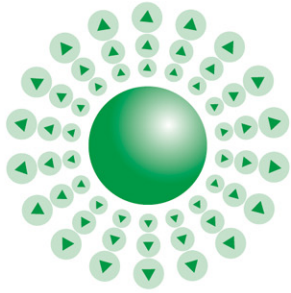
**CASOS CLÍNICOS**

- 359** **Anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>**  
*Karen Itzel González-Martínez, Jorge Farell-Rivas, Verónica Bautista-Piña*
- 364** **Efecto de riociguat en tres pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica críticamente enfermos en un centro hospitalario de tercer nivel en Puebla, México**  
*José Carlos Herrera García, Rubén Sánchez Pérez, Luis Enrique Jaramillo Arellano, Andrea Espinosa Arellano*
- 371** **Poliposis inflamatoria gigante como manifestación de enfermedad de Crohn**  
*Rodolfo Ramírez-Del Pilar, Eduardo Sánchez-Ávila, Dinorah Alemán-Domínguez, Adriana Paula Matamoros-Mejía, José Oscar Terán-González, Abraham Emilio Reyes-Jiménez, Luis Javier Castro-D'Franchis*

**376 CARTA AL EDITOR****RINCÓN DEL INTERNISTA**

- 377** **En movimiento. Una vida**  
*Manuel Ramiro*

**NUEVO**



**neocholal-s<sup>®</sup>**  
*Silybum marianum*

**Silibina con nanotecnología fitosomal<sup>1</sup>**

**Complejo Silibina + Fosfatidilcolina  
que brinda un aporte estandarizado  
de Silibina por dosis.<sup>2</sup>**

**El hepatoprotector con doble  
mecanismo de acción y alta  
biodisponibilidad<sup>3</sup>**



**Cápsulas de  
gelatina blanda**



**Italmex**  
P H A R M A

# Thioctacid® 600 HR

Ácido tióctico

Único tratamiento etiopatogénico  
de la PoliNeuropatía Diabética

Reduce  
significativamente  
la sintomatología:

- Dolor
- Ardor
- Adormecimiento
- Parestesia



## Dosis:

Inicial: 1,200 mg por 4 semanas

Mantenimiento: 600 mg por al menos 16 semanas

Restablece la función  
del nervio periférico

## 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA.

THIOCTACID® 600 HR

## 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA.

Ácido Tióctico

## 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN.

Tabletas

Cada TABLETA contiene:

Ácido Tióctico: 600 mg

Excipiente cpb 1 tableta

**4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS.** Thioctacid® 600 HR está indicado para el tratamiento etiotropo y sintomático de la polineuropatía diabética periférica (sensitivo-motora). El Ácido Tióctico tiene como propiedad principal ser un regulador metabólico, un antioxidante natural, un inhibidor de radicales y actuar como coenzima en los complejos multienzimáticos mitocondriales. **PROPIEDADES.** El Ácido Tióctico es una sustancia natural del organismo que posee actividad biológica en el metabolismo energético a nivel de la mitocondria. Tiene función como coenzima en los complejos piruvato deshidrogenasa,  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa y en las ramas de las cadenas del complejo del ácido  $\alpha$ -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  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa disminuye la velocidad de todas las reacciones de los ciclos cítricos impidiendo el funcionamiento de la cadena respiratoria. El Ácido Tióctico es también un potente antioxidante. Puede neutralizar una gran variedad de diferentes radicales libres los cuales dañan las células. El Ácido Tióctico es un miembro importante de la red de antioxidantes, que consisten de Vitamina E, ascorbato y glutatión. Así mismo, tiene la propiedad de regenerar algunos antioxidantes como el glutatión. **5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS.** Farmacodinamia. La hiperglucemia ocasionada por la diabetes Mellitus ocasiona acumulación de glucosa en la matriz de las proteínas de los vasos sanguíneos y formación de "productos finales avanzados de la glucosilación no enzimática". Este proceso lleva a la reducción del flujo sanguíneo endoneural e hipoxia/isquemia endoneural, que está asociada con incremento en la producción de radicales libres de oxígeno que dañan al nervio periférico. Así mismo, se ha observado el agotamiento de antioxidantes como el glutatión en el nervio periférico. En investigaciones realizadas en ratas, se encontró que el Ácido Tióctico interactúa con los procesos bioquímicos en la neuropatía diabética inducida por Estreptozotocina, al mejorar el flujo sanguíneo endoneural incrementando el nivel antioxidante fisiológico del glutatión; y como antioxidante, reduce los radicales libres de oxígeno en el nervio del paciente diabético. Como cofactor metabólico, el Ácido Tióctico mejora la utilización de la glucosa y los niveles de energía (fosfato de creatinina) en el nervio periférico. Estos efectos fisiopatológicos del Ácido Tióctico llevan a mejorar la función nerviosa, que fue evaluada por la medición electrofisiológica de la velocidad de conducción sensitivomotora del nervio. Estos resultados indican que la función sensorial y la sintomatología en los nervios periféricos pueden ser mejorados por el Ácido Tióctico. Esto se relaciona con mejoramiento en el cuadro clínico de la polineuropatía diabética que consiste de síntomas neuropáticos como son parestesia, ardor, prurito, entumecimiento y formicación. Experimentalmente, se observó que el Ácido Tióctico mejora la utilización de glucosa. Se asemeja a la insulina durante la activación de la captura de glucosa por nervio, músculo y células adiposas vía fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K). **Farmacocinética.** Después de la administración intravenosa de Thioctacid® 600 T, la vida media plasmática del Ácido Tióctico es de aproximadamente 25 min y la depuración plasmática total es de 9 - 13 mL/min/kg. Al final de un periodo de infusión de 12 minutos de 600 mg, se encontraron niveles plasmáticos de 47  $\mu$ 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  $\mu$ 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**

Thioctacid® 600 HR  
Acido tióctico



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

## 15. PRESENTACIONES

Caja con frasco con 30 tabletas.

## 16. RECOMENDACIONES DE ALMACENAMIENTO

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

## 17. LEYENDAS DE PROTECCION

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

## 18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO.

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

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

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

## 19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SSA

Reg. No. 594M2004 SSA IV



Landsteiner Scientific®

abrazando la vida

**Desarrollamos y comercializamos  
medicamentos de la más alta calidad,  
contando con más de 18 años de experiencia.**



**¡Nuestros medicamentos  
más cerca de usted!**

 [www.facebook.com/LandsteinerScientificMX](http://www.facebook.com/LandsteinerScientificMX)  
 [twitter.com/landsteinermx/](http://twitter.com/landsteinermx/)

 **LandsteinerScientific®**  
*abrazando la vida*

NUEVO



# OKSEN®

OK EN HIPERTENSIÓN



**En Hipertensión moderada a severa ofrece:**

Una **disminución** de la morbilidad cardiovascular **en pacientes de alto riesgo**.

La **combinación Telmisartán / Hidroclorotiazida** tiene **reducciones importantes** de las cifras tensionales, alcanzando las cifras meta.

**OKSEN** Es la cápsula de contenido líquido que da el **OK en hipertensión**



OKSN-A01-16

 IPAL®

**Senosiain®**

# 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

# 3

Volumen 32  
mayo-junio, 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](mailto:articulos@nietoeditores.com.mx)

El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos están reservados de acuerdo con la Convención Latinoamericana y la Convención Internacional de Derechos de Autor. Ninguna parte de esta revista podrá ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas, sin autorización de sus editores. Impresa por Grupo Art Graph, S.A. de C.V., Av. Peñuelas 15-D, Col. San Pedro Peñuelas, Querétaro 76148, Qro., Tel.:(442) 220 8969.

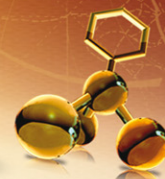
La suscripción de esta revista forma parte de los servicios que el Colegio de Medicina Interna de México otorga a sus agremiados al corriente en el pago de sus cuotas anuales.



EN PROCESOS DOLOROSOS DE DIVERSA ETIOLOGÍA

# Stadium

Dexketoprofeno trometamol



## ANALGESIA PURA DE GRAN VALOR

En **DOLOR AGUDO** leve, moderado e intenso en: <sup>1</sup>

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

Estudios comparativos muestran superioridad de



Vs. KETOROLACO

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



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

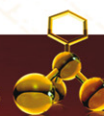
Solución Inyectable: Reg. No.: 551M2004 SSA IV Tabletas: Reg. No.: 506M2002 SSA IV

**RÁPIDO**  
inicio de acción



Una tableta de 25 mg  
cada 8 hrs.

EXCELENCIA ANALGÉSICA • SÓLO EL ENANTIÓMERO PURO 100% ACTIVO





# Vontrol®

Clorhidrato de Difenidol

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

## Potente acción Antivertiginosa/Antiemética

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



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



sanfer®



# Neuroflax®

Cobamamida / Tiocolchicósido

*Relajación y Analgesia en movimiento*

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

con **Doble acción**

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



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

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

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

**Neuroflax®**  
Cobamamida / Tiocolchicósido

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

**Ofrece:**

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





# Línea *cardiometabólica*

Acciones integrales para un problema latente...

## Diabetes y Dislipidemia

**Thoreva**<sup>®</sup>  
Atorvastatina

Dislipidemia Mixta (niveles altos de colesterol y triglicéridos)

**Velmetia**<sup>®</sup>  
sitagliptina / metformina

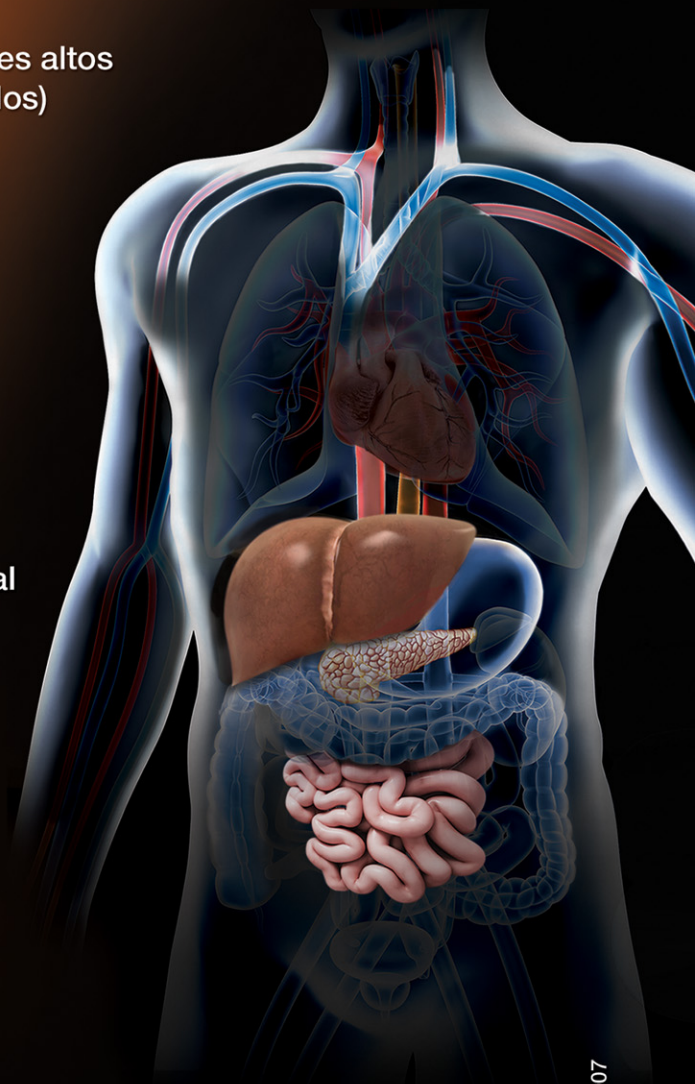
Monoterapia oral en Diabetes Mellitus T2

**Fazique**<sup>®</sup>  
sitagliptina

Terapia combinada inicial en Diabetes Mellitus T2

**Glitacar**<sup>®</sup>  
pioglitazona

Monoterapia oral en Diabetes Mellitus T2



# Medicina Interna

de México

Volumen 32, Núm. 3, mayo-junio, 2016



## CONTENIDO

## CONTENTS

### EDITORIAL

- 263 **Convergencia de procesos de certificación y recertificación de especialistas en Estados Unidos y México**  
*Miguel Ángel Fernández-Ortega, Maximiliano Cuevas, Jorge Antonio Aldrete-Velasco, Alan Edward Barrell*

### EDITORIAL

- 263 **Convergence of processes of certification and recertification of specialties in the United States and Mexico**  
*Miguel Ángel Fernández-Ortega, Maximiliano Cuevas, Jorge Antonio Aldrete-Velasco, Alan Edward Barrell*

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 271 **Neumonía bacteriana, resistencia antimicrobiana e importancia de crear guías locales**  
*Teresa Ivonne Gonzaga-López, Triana Gabriela Salgado-Muñoz, Isaac Morones-Esquivel, Adriana Paula Matamoros-Mejía, José Oscar Terán-González, Sheila Arteaga-Vázquez, Luis Javier Castro-D'Franchis, Abraham Emilio Reyes-Jiménez, Francisco Javier Mijangos-Huesca*
- 277 **Resistencia a quinolonas en enterobacterias con betalactamasa de espectro extendido**  
*Triana Gabriela Salgado-Muñoz, Isaac Morones-Esquivel, Teresa Ivonne Gonzaga-López, Adriana Paula Matamoros-Mejía, José Oscar Terán-González, Sheila Arteaga-Vázquez, Luis Javier Castro-D'Franchis, Abraham Emilio Reyes-Jiménez, Diana Saraf López-González, Dushan Meza-Oviedo*
- 284 **Comparación individual de tres terapias antiamonió en el tratamiento de la encefalopatía hepática**  
*David Dávila-Sosa, Gustavo Avilés-Rosas, José Juan Lozano-Nuevo, Germán Vargas-Ayala, Leticia Rodríguez-López*
- 296 **Disfunción endotelial evaluada a través de fotoplethismografía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2**  
*Lilia Castillo-Martínez, Gerson Ortiz-Suárez, Álvaro Montañez-Orozco, Arturo Orea-Tejeda, Candace Keirns-Davis, Fernando Dávila-Radilla, Efraín Alcalá-Dávila, Eric Kauffman-Ortega, Oscar Infante-Vázquez, Raúl Martínez-Memije*
- 307 **Análisis del comportamiento hemodinámico durante la prueba de inclinación de acuerdo con los distintos tipos de respuesta disautonómica (estudio REDIS-2, respuesta disfuncional, subanálisis del estudio REDIS)**  
*Emmanuel Solís-Ayala, Luis Fernando García-Frade Ruiz*

### ORIGINAL ARTICLES

- 271 **Bacterial pneumonia, antibiotic resistance and the importance of creating local guidelines**  
*Teresa Ivonne Gonzaga-López, Triana Gabriela Salgado-Muñoz, Isaac Morones-Esquivel, Adriana Paula Matamoros-Mejía, José Oscar Terán-González, Sheila Arteaga-Vázquez, Luis Javier Castro-D'Franchis, Abraham Emilio Reyes-Jiménez, Francisco Javier Mijangos-Huesca*
- 277 **Quinolones resistance in extended spectrum beta-lactamase enterobacteriaceae**  
*Triana Gabriela Salgado-Muñoz, Isaac Morones-Esquivel, Teresa Ivonne Gonzaga-López, Adriana Paula Matamoros-Mejía, José Oscar Terán-González, Sheila Arteaga-Vázquez, Luis Javier Castro-D'Franchis, Abraham Emilio Reyes-Jiménez, Diana Saraf López-González, Dushan Meza-Oviedo*
- 284 **Individual comparison of three antiamonió therapies for treatment of hepatic encephalopathy**  
*David Dávila-Sosa, Gustavo Avilés-Rosas, José Juan Lozano-Nuevo, Germán Vargas-Ayala, Leticia Rodríguez-López*
- 296 **Endothelial dysfunction assessed by photoplethysmography in patients with diabetes mellitus type 2**  
*Lilia Castillo-Martínez, Gerson Ortiz-Suárez, Álvaro Montañez-Orozco, Arturo Orea-Tejeda, Candace Keirns-Davis, Fernando Dávila-Radilla, Efraín Alcalá-Dávila, Eric Kauffman-Ortega, Oscar Infante-Vázquez, Raúl Martínez-Memije*
- 307 **Analysis of the hemodynamic behavior during tilt test according to subtypes of disautonomic response (study REDIS-2, dysfunctional response, subanalysis of the study REDIS)**  
*Emmanuel Solís-Ayala, Luis Fernando García-Frade Ruiz*

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 318 **Diabetes y cáncer ¿es real la asociación?**  
*Jesús Duarte M, Socorro Romero F, Rogelio F Espinosa L, Graciela Sánchez R*

### REVIEW ARTICLES

- 318 **Diabetes and cancer. Is the association real?**  
*Jesús Duarte M, Socorro Romero F, Rogelio F Espinosa L, Graciela Sánchez R*



**330 Antibiótico más relacionado con colitis por antimicrobianos en pacientes hospitalizados**

*Amairani Sierra-Hernández, Laura Olivia Estrada-Hernández*

**341 Crisis miasténica**

*José A Fernández, Antonio Fernández-Valiñas, Jorge Aldrete-Velasco, Daniel Hernández-Salcedo, Joel Orozco-Paredes, Antonio Lugo-Dimas*

**ARTÍCULO DE OPINIÓN**

**355 Experiencias en calidad médica en un centro hospitalario con la intención de ofrecer una buena práctica**

*Bernardo Tanur-Tatz*

**CASOS CLÍNICOS**

**359 Anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>**

*Karen Itzel González-Martínez, Jorge Farell-Rivas, Verónica Bautista-Piña*

**364 Efecto de riociguat en tres pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica críticamente enfermos en un centro hospitalario de tercer nivel en Puebla, México**

*José Carlos Herrera García, Rubén Sanchez Pérez, Luis Enrique Jaramillo Arellano, Andrea Espinosa Arellano*

**371 Poliposis inflamatoria gigante como manifestación de enfermedad de Crohn**

*Rodolfo Ramírez-Del Pilar, Eduardo Sánchez-Ávila, Dinorah Alemán-Domínguez, Adriana Paula Matamoros-Mejía, José Oscar Terán-González, Abraham Emilio Reyes-Jiménez, Luis Javier Castro-D'Franchis*

**376 CARTA AL EDITOR**

**RINCÓN DEL INTERNISTA**

**377 En movimiento. Una vida**

*Manuel Ramiro*

**330 Antibiotic most related to colitis due to antimicrobial in hospitalized patients**

*Amairani Sierra-Hernández, Laura Olivia Estrada-Hernández*

**341 Myasthenic crisis**

*José A Fernández, Antonio Fernández-Valiñas, Jorge Aldrete-Velasco, Daniel Hernández-Salcedo, Joel Orozco-Paredes, Antonio Lugo-Dimas*

**OPINION ARTICLE**

**355 Experiences of medical quality in a hospital with the intention of providing a better medical practice**

*Bernardo Tanur-Tatz*

**CLINICAL CASES**

**359 Megaloblastic anemia due to deficiency of vitamin B<sub>12</sub>**

*Karen Itzel González-Martínez, Jorge Farell-Rivas, Verónica Bautista-Piña*

**364 Effect of riociguat in three critically ill patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension in a tertiary hospital in Puebla, Mexico**

*José Carlos Herrera García, Rubén Sanchez Pérez, Luis Enrique Jaramillo Arellano, Andrea Espinosa Arellano*

**371 Giant inflammatory polyposis as manifestation of Crohn's disease**

*Rodolfo Ramírez-Del Pilar, Eduardo Sánchez-Ávila, Dinorah Alemán-Domínguez, Adriana Paula Matamoros-Mejía, José Oscar Terán-González, Abraham Emilio Reyes-Jiménez, Luis Javier Castro-D'Franchis*

**376 LETTER TO THE EDITOR**

**THE INTERNIST'S CORNER**

**377 En movimiento. Una vida**

*Manuel Ramiro*

**¡Nuevo!**

# Ciproflo<sup>x</sup> DM

Difusión matricial controlada



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

**1 VEZ AL DÍA**  
**Ciproflo<sup>x</sup> DM**  
Sólo se administra  
a razón de  
**500 mg ó 1 gr**

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

Nuevo



# Viravir

Sensación **que alivia**

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



1 DÍA

150 mg/día

3-7 DÍAS

300 mg/día

10-15 DÍAS

600 mg/día

Es seguro, eficaz  
y bien tolerado.

Sensación  
**que alivia**

VIRA-A01-15





## Convergencia de procesos de certificación y recertificación de especialistas en Estados Unidos y México

Med Int Méx. 2016 May;32(3):263-269.

## Convergence of processes of certification and recertification of specialties in the United States and Mexico

Miguel Ángel Fernández-Ortega<sup>1</sup>, Maximiliano Cuevas<sup>2</sup>, Jorge Antonio Aldrete-Velasco<sup>3</sup>, Alan Edward Barrell<sup>4</sup>

En nuestros días, la mayor parte de los países occidentales ha desarrollado mecanismos de acreditación y certificación de instituciones de salud y educativas, así como también de profesionales de la Medicina. Llama la atención que a pesar de las diferencias que existen en los sistemas de salud y educativos de Estados Unidos y México, en muchos casos pueden observarse procesos similares o convergentes, tal como ocurre en los sistemas de certificación y recertificación de especialistas en Medicina.

### Antecedentes

En todos los tiempos, la sociedad se ha preocupado por generar mecanismos de aseguramiento de la calidad en la prestación de los servicios médicos; incluso, antes de Cristo (siglo XVIII), el código de Hammurabi en Babilonia es un código con 10 normas breves y 282 reglas que regulaban el ejercicio de la Medicina.<sup>1</sup>

En México, de 1527 a 1831, se creó para la Nueva España el Protomedicato, organismo que examinaba y autorizaba a quienes querían ejercer la Medicina. Al desaparecer este organismo sus

**SUPRADOL**

<sup>1</sup> Médico familiar. Maestro en Administración en Sistemas de Salud. Profesor de tiempo completo de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Vicepresidente de la Subregión de la Confederación Iberoamericana de Medicina Familiar (CIMF/WONCA). Jefe del Departamento de Medicina Familiar, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

<sup>2</sup> Ginecoobstetra. Director ejecutivo de las Clínicas del Valle de Salinas, California, Estados Unidos.

<sup>3</sup> Internista colegiado vigente. Presidente del Colegio de Medicina Interna de México.

<sup>4</sup> Ex asesor docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Guadalajara.

### Correspondencia

Dr. Miguel Ángel Fernández Ortega  
miguelaf03@live.com

Jorge Antonio Aldrete Velasco  
doctoraldretej@hotmail.com  
doctoraldretejorge@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Fernández-Ortega MA, Cuevas M, Aldrete-Velasco JA, Barrell AE. Convergencia de procesos de certificación y recertificación de especialistas en Estados Unidos y México. Med Int Méx. 2016 mayo;32(3):263-269.



funciones y atribuciones se sustituyeron por una Junta llamada Facultad Médica del DF, que tenía como funciones los exámenes de certificación de médicos, cirujanos y farmacéuticos, además de organizar el código de leyes sanitarias.<sup>1,2</sup> En 1840 se fundó el Consejo Superior de Salubridad, encargado de expedir el título a quienes aspiraban a ejercer la Medicina; el proceso incluía dos pasos: 1) el académico, a cargo de las instituciones educativas y 2) el profesional, a cargo del Estado.<sup>2</sup>

En 1945 se creó la Dirección General de Profesiones, que estableció la obligatoriedad de los médicos de contar con un título y cédula para ejercer la profesión, situación que rige hasta nuestros días.<sup>2</sup>

A finales del siglo XIX, en Estados Unidos se formaron las primeras sociedades de expertos para intercambiar conocimientos y opiniones en las áreas de psiquiatría, oftalmología, otología y laringología. Con la organización alcanzada, en 1917 se formó el primer Consejo de Certificación en Oftalmología (*American Board of Ophthalmology*), al que deberían someterse a evaluación quienes pretendieran ejercer la especialidad.<sup>1</sup>

En México, como consecuencia de los avances en el desarrollo de las especialidades médicas que se observaba en otros países, se crearon en 1924 los primeros pabellones de especialidades en Cardiología, Urología y Gastroenterología en el Hospital General de México.<sup>1</sup>

En Estados Unidos, en 1933 se creó el *American Board of Medical Specialties* (ABMS), bajo la iniciativa de representantes de los Consejos de las especialidades en Dermatología, Ginecología y Obstetricia, Otorrinolaringología y Oftalmología, además de directivos de instituciones médicas y educativas que se reunieron para analizar los procesos de formación y certificación de los médicos especialistas. En conjunto, se pensó en la

construcción de un sistema nacional de normas para el reconocimiento de los especialistas y el suministro de esta información al público.<sup>3-5</sup>

En México, en 1963 se formó el primer Consejo Mexicano de Anatomopatólogos; para 1974 ya existían 16 y en 1993 se contaban 43 consejos de especialistas.

El 15 de febrero de 1995 la Academia Nacional de Medicina (ANM), la Academia Mexicana de Cirugía (AMC) y la Asamblea de Consejos de Especialidades Médicas formaron el Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades Médicas (CONACEM), conformado con cuatro integrantes de cada una de las tres organizaciones mencionadas (las dos primeras con funciones de asesoría del gobierno federal). El CONACEM funciona como *“auxiliar de la Administración Pública Federal a fin de supervisar el entrenamiento, habilidades y destrezas y calificación de la pericia que se requiere para la certificación y recertificación de la misma en las diferentes especialidades de la medicina reconocidas por el Comité y en las instituciones de salud oficialmente reconocidas ante las autoridades correspondientes”*.<sup>1,6</sup>

### **Rectoría e institucionalidad de los procesos de certificación y su mantenimiento (recertificación)**

Estados Unidos y México cuentan con dos organizaciones rectoras de carácter oficial y nacional con respaldo político y moral de las diferentes instituciones del sistema educativo y de salud. En el caso de Estados Unidos es el *American Board of Medical Specialties* y en el caso de México es el CONACEM; ambas organizaciones de tipo civil tienen bajo su responsabilidad establecer un sistema uniforme de evaluación que permita a los Consejos de especialistas administrar exámenes desarrollados por expertos de la propia especialidad.



## SUPRADOL®

Ambas organizaciones se renuevan constantemente no sólo en su estructura, sino también en su funcionamiento, con el objetivo de vigilar que cada uno de sus Consejos miembros realice sus funciones de certificación y recertificación con altos estándares de calidad y transparencia. En el caso del CONACEM, evalúa y otorga la certificación y recertificación de idoneidad (sólo un Consejo por especialidad), cada cinco años a cada uno de los Consejos de especialistas que lo conforman. En el supuesto caso de que los estándares de organización, funcionamiento y transparencia no sean los esperados, puede retirarse esa distinción y ser excluido del CONACEM.

### Los consejos de especialidades médicas (*American Board of Specialties*)

Los consejos de especialidades médicas o *American Board of Specialties* "son asociaciones civiles creadas por los propios especialistas para regular su actuación con base en los requisitos necesarios de preparación y adiestramiento en cada campo de la ciencia médica, así como a la demostración de competencia en exámenes de certificación".<sup>1,3,4</sup>

Asimismo, los Consejos son cuerpos académicos, autónomos en su organización y procedimientos, elegidos por el reconocimiento a la trayectoria profesional de cada uno de sus miembros y comprometidos con la sociedad en general; en el caso de México, sin fines lucrativos.

Como consecuencia de los avances científicos y tecnológicos que ocurren permanentemente en las ciencias médicas, así como de la transformación epidemiológica y demográfica que tiene lugar constantemente en todas las sociedades, los especialistas están obligados a renovar periódicamente sus conocimientos y, por tanto, a evidenciar la vigencia de su competencia profesional a través de la recertificación, o dicho de otro modo, a mantener su certificación.

### Qué es la certificación y recertificación (vigencia de la certificación)

La certificación en Iberoamérica tiene diferentes acepciones. En algunos países, como Colombia, Perú y Venezuela, es la que se obtiene al concluir la especialización médica y recibir un título o diploma por parte de la institución formadora. En otros casos, como ocurrió en España y ahora pasa en Brasil y Argentina, se le denomina certificación al proceso de validación de actividades de educación continua y práctica clínica con el objetivo de reconocer a un médico general como especialista en Medicina Familiar sin haber cursado una residencia médica.<sup>7</sup>

En México, al igual que en Estados Unidos y Canadá, la certificación se realiza una o dos veces al año de manera regular, según el Consejo, y es entendida como la acreditación realizada por los pares (especialistas de formación similar a la del evaluado, de reconocido prestigio académico, clínico y de investigación en el ámbito nacional), para medir las competencias profesionales del sustentante en el ejercicio de la especialidad, independientemente de la institución formadora o de su ubicación laboral (Cuadro 1). La certificación es un proceso de validación que permite garantizar a la población que el médico que les atiende tiene la capacidad necesaria para resolver sus necesidades de salud. La certificación es un estándar de calidad que todos los médicos deben poseer; no obstante, en México y Estados Unidos es de carácter voluntario, lo que permite que muchos médicos ejerzan la Medicina sin haberse certificado.

A pesar de que la Certificación es voluntaria, en ambos países se han generado mecanismos de presión indirecta para que los médicos se certifiquen. En México, muchas clínicas y hospitales solicitan de manera obligatoria la certificación para poder trabajar u hospitalizar pacientes. De igual modo, muchas universidades, como



**Cuadro 1.** Requisitos para certificación en México y en Estados Unidos

| Requisitos   | México  | Estados Unidos   |
|--|---|--|
| Estudios universitarios en Medicina                                | 6 a 7 años  | 8 años*  |
| Aprobar el examen de selección nacional para residencias médicas   | Examen Nacional de Aspirantes a Residencias Médicas (ENARM) | <i>National Board of Medical Examiners (NBME, asociado con el American Board of Medical Specialties)</i> |
| Residencia médica  | Tres años   | Tres a siete años  |
| Título universitario de especialista                               | Sí  | Sí   |
| Licencia para ejercer la medicina                                  | Sí  | Sí   |
| Aprobación del Examen del Consejo de especialidad ( <i>Board</i> ) | Sí  | Sí   |

\*En Estados Unidos se contabilizan cuatro años de estudios premédicos y cuatro años de la carrera de Medicina.

la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), solicita a sus profesores estar certificados para ser contratados y ascendidos en cada nivel académico. Para muchas instituciones de salud, la certificación es necesaria para asumir cargos de dirección. Para la certificación y recertificación de unidades médicas bajo criterios de calidad es indispensable que un porcentaje mínimo de médicos esté certificado. Incluso, en casos de demanda, la certificación puede ser un atenuante.

En Estados Unidos ocurre lo mismo porque muchas instituciones de salud solicitan a sus médicos estar certificados para ejercer la medicina y para la contratación de seguros médico-legales resulta indispensable esta acreditación.

Los requisitos para la certificación en ambos países son: ser médico especialista egresado de un programa de residencia médica de tres a siete años (según la especialidad), contar con título de especialista emitido por alguna universidad de reconocido prestigio y acreditar

el pago de los derechos de examen. En México se les permite a los residentes del último año de la residencia realizar el examen, siempre y cuando presenten una carta-propuesta del profesor en jefe de la residencia de que se trate, donde informe al Consejo que el residente en cuestión es alumno regular del último año. En caso de ser aprobado, el Consejo le entrega una constancia que acredita la certificación; este documento será canjeado por el Certificado correspondiente al momento que el alumno egrese de la residencia y presente el título de especialista.<sup>1,8,9</sup> Desde 2011, de acuerdo con el artículo 81 de la Ley General de Salud, "...para la expedición de la cédula profesional (licencia para ejercer), las autoridades de la Secretaría de Educación Pública que la emiten, solicitarán la opinión del CONACEM (que esté certificado), por lo que si los residentes no se certifican en el último, no podrán ejercer como especialistas al no contar con cédula profesional".<sup>1</sup> En Estados Unidos debe ser acreditado por el *Accreditation Council for Graduate Medical Education (ACGME)*, también asociado con el *American Board of Medical Specialties*.

En cuanto al mantenimiento de la certificación o recertificación, ambos países comparten muchos procedimientos y requisitos. En México se realiza cada cinco años para todas las especialidades. En Estados Unidos depende de cada especialidad y varía entre 3 y 10 años, la media es de siete años (Medicina Familiar, Medicina Interna, Ginecología y Obstetricia, Pediatría, Cirugía General, etc.). En ambos países la evaluación se considera a través de exámenes de casos clínicos, escritos (impresos o digitales) u orales, que incluyen el conocimiento general de la especialidad, su capacidad diagnóstica y terapéutica, el profesionalismo, capacidad de análisis, etc. Algunas especialidades utilizan simuladores o pacientes estandarizados o incluso estudios de salud familiar en el caso de México. También es importante destacar que para la



## SUPRADOL

recertificación, ambos países requieren validar actividades de educación continua, como cursos, congresos, conferencias, simposios, etc. Sin embargo, en México muchas especialidades no dan valor a las actividades promovidas por la industria farmacéutica porque se considera que la información está sesgada por intereses económicos. Estados Unidos requiere 25 a 50 horas de educación continua por año y en México depende de cada especialidad; en el caso del Consejo Mexicano de Certificación en Medicina Familiar llega a ser de 400 horas en cinco años. Además de lo anterior, en México las actividades de docencia en pre y posgrado, de investigación, publicaciones, participación en comités clínicos de vigilancia o académicos y de investigación, premios y distinciones otorgan puntos para la recertificación (Cuadro 2).<sup>3,4,7</sup>

En torno a los procesos de validación y confiabilidad de los exámenes de certificación, así como los estándares de aprobación, el CONACEM ha

trabajado intensamente en el establecimiento de procesos de homologación y evaluación de los exámenes de certificación de todas las especialidades. En la actualidad, todos los Consejos cuentan con bancos de preguntas anclados a casos clínicos probados, validados y clasificados de acuerdo con el grado de dificultad. Una constante en todos los exámenes de certificación es que son versiones diferentes, con proporción de 50 a 60% de reactivos probados. El otro 40 a 50% corresponde a reactivos nuevos, que serán probados y validados en cada examen y de esa manera “nutren” el banco de preguntas. Al término de cada evaluación, el Consejo, a través de su Comité Examinador, realiza el análisis psicométrico y define la línea de aprobación.

La mayor parte de los Consejos cuentan con personal capacitado en la preparación y análisis estadístico de la validez y confiabilidad de los exámenes; no obstante, el CONACEM permite que los Consejos trabajen en este punto en

**Cuadro 2.** Requisitos para mantener vigente la certificación (recertificación)

| Requisitos                     | México  | Estados Unidos  |
|--------------------------------|---|---|
| Estar certificado inicialmente | Sí  | Sí  |
| Vigencia de certificación      | Cada cinco años (todas las especialidades)  | Cada seis años (Medicina Familiar, Medicina Interna, Pediatría, Ginecología y Obstetricia, Cirugía General)   |
| Tipos de evaluación            | <b>1. Examen</b><br>- Presentación de casos clínicos escritos y orales, pacientes estandarizados, simuladores, etc. (según cada especialidad)<br>- Estudios de salud familiar   | <b>1. Examen</b><br>Presentación de casos clínicos escritos y orales, pacientes estandarizados, simuladores, etc. (según cada especialidad)<br>Presentación de puntaje curricular |
|                                | <b>2. Evaluación curricular que incluye:</b><br>- Actividades de educación médica continua (las horas dependen de cada Consejo; en Medicina Familiar son 400 horas en cinco años)<br>- Actividades clínicas<br>- Actividades de docencia en pregrado, posgrado o ambos<br>- Investigaciones y publicaciones<br>- Formación en maestrías y doctorados<br>- Premios y distinciones<br>- Participación en consejos, colegios médicos | <b>2. Educación médica continua</b><br>- 25 a 50 horas por año  |
| Reconocimiento                 | Certificado de vigencia   | Certificado de vigencia   |



colaboración con las universidades o con el Centro Nacional de Evaluación para la Educación Superior (CENEVAL).

Por último, la calificación final sólo se emite como certificado o no certificado y se le entrega a cada sustentante la retroalimentación de su evaluación por áreas de conocimiento (Cuadro 3).

**Conclusiones**

Resulta evidente el hecho de que los procesos de certificación y recertificación que desarro-

llan el *American Board of Medical Specialties* y el Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades Médicas con sus respectivos consejos de especialistas tienen más puntos de convergencia que de divergencia. Al igual que los modelos de salud y los perfiles profesionales de los especialistas, cada país forma el que necesita de acuerdo con sus características demográficas, epidemiológicas, políticas y económicas; sin embargo, debe destacarse que, a pesar de las diferencias que pueden tener ambos países en materia de formación y certificación, nuestros procesos y estándares de calidad son muy parecidos, quizá de los más parecidos del orbe.

**Cuadro 3.** Convergencia de procesos de certificación y recertificación en México y en Estados Unidos

| Características  | México  | Estados Unidos  |
|--|---|---|
| Organización rectora, con legitimidad y representatividad oficial              | Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades Médicas   | American Board of Medical Specialties   |
| Cobertura nacional   | Sí  | Sí  |
| Carácter lucrativo de la organización rectora                                  | No  | No  |
| Reconocimiento de idoneidad  | Sólo un consejo por especialidad  | Sólo un consejo por especialidad  |
| Organizaciones nacionales de especialistas miembros de la organización rectora | 47 consejos médicos de especialistas que reconocen 84 especialidades y subespecialidades médicas  | 24 consejos médicos de especialistas que reconocen 150 especialidades y subespecialidades   |
| Quién elabora los exámenes   | Los especialistas de cada especialidad (pares)  | Los especialistas de cada especialidad (pares)  |
| Obligatoriedad   | Voluntario  | Voluntario  |
| Beneficios directos  | - Distintivo de calidad médica<br>- Obligatorio para trabajar en diversas instituciones privadas y muchas públicas<br>- Obligatorio para trabajar como profesor en diversas instituciones (UNAM)<br>- Requisito de ascenso institucional en muchas instituciones<br>- Atenuante en caso de demandas legales por <i>mal praxis</i> | - Distintivo de calidad médica<br>- Obligatorio para trabajar en algunas instituciones<br>- Obligatorio para contratar un seguro médico-legal |
| Vigencia de certificación (recertificación)                                    | Cinco años<br>(Medicina Familiar, Medicina Interna, Ginecología y Obstetricia, Pediatría y Cirugía General)   | Seis años<br>(Medicina Familiar, Medicina Interna, Ginecología y Obstetricia, Pediatría y Cirugía General)                                    |
| Estándares de acreditación   | Los establece cada consejo con base en las características de cada evaluación   | Los establece cada consejo con base en las características de cada evaluación   |
| Tipo de calificación   | Acreditado o no acreditado  | Acreditado o no acreditado  |



## SUPRADOL®

### REFERENCIAS

1. Espinoza de los Reyes VM. Participación de la Academia Nacional de Medicina de México en la acreditación de las especialidades y la certificación de médicos especialistas. *Gac Méd Méx* 2014;150:227-234.
2. Espinosa de los Reyes VM. [Evolution and current status of certification of specialists in Mexico]. *Gac Méd Méx* 1995;131:72-82.
3. <http://www.abms.org>
4. 2013-2014 ABMS Board Certification Report. Disponible en: [http://www.abms.org/media/84770/2013\\_2014\\_abm-scrtreport.pdf](http://www.abms.org/media/84770/2013_2014_abm-scrtreport.pdf). Consultado el 03-05-16
5. Rivera R. Certificación y acreditación en el ámbito médico estadounidense. *Panace@* 2008;IX:143-144.
6. Diario Oficial de la Federación.
7. Fernández OM. Los programas de medicina familiar en las Facultades y Escuelas de México. *Rev Fac Medicina* 2002;45.
8. <https://consejomedfam.org.mx/>
9. Alvarado DA. La certificación del médico especialista. *Consejos de Especialidad Médica o Colegios Médicos. Ginecol Obstet Mex* 2011;79:593-599.

### 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](http://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.

# Ketorolaco

# SUPRADOL®

## Suprime el dolor

Quando es apremiante  
suprimir el dolor...

**SUPRADOL®** Ketorolaco trometamina Tabletas, Tabletas sublinguales, inyectable, Gel. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULA-  
CIÓN: Cada tableta contiene: Ketorolaco trometamina 10 mg. Excipiente c.p. 1 tableta. Cada tableta sublingual contiene:  
Ketorolaco trometamina 20 mg. Excipiente c.p. 1 tableta. Cada ampolla con solución inyectable contiene: Ketorolaco trometamina 30 mg. Excipiente c.p. 1 mL. Cada ampolla con solución inyectable contiene: Ketorolaco trometamina 60 mg. Excipiente c.p. 2 mL. Cada jarro prellenado contiene: Ketorolaco trometamina 30 mg. Excipiente c.p. 1 mL. Gel con 100 mg/ml. gel con-  
tienes: Ketorolaco trometamina 2 g. Excipiente 200 g. El Ketorolaco trometamina pertenece al grupo de fármacos anti-  
inflamatorios no esteroideos. Su nombre químico es ácido (+)-S-benzol-2, 3-dihidro-1H-pirrolidino-1-carboxílico, 2-ciano-2-(hidroximetil)-3-propenol. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Analgesia no narcótica. **SUPRADOL®** tabletas, tabletas  
sublinguales y solución inyectable está indicado para el tratamiento del dolor agudo a corto plazo. **SUPRADOL®** Gel, anal-  
gesia antiinflamatoria de aplicación tópica para el tratamiento de dolores musculares, articulares y post-traumáticos. Es  
eficaz en el tratamiento de traumatismos de tejidos blandos, como equimosis, torceduras, bursitis, tendinitis, epicondritis, sín-  
drosos y espondilitis de articulaciones superficiales (dedos, muñeca, tobillo). **CONTRAINDICACIONES:** Antecedente de hipersensi-  
bilidad 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 broncoespasmo secundarios al uso de ácido acetil-  
salicílico, ni ante úlcera péptica activa. No se debe administrar en niños en el postoperatorio de amigdalectomía. No se reco-  
mienda en analgesia obstétrica. No debe ser aplicado en o cerca de los ojos, mucosas o heridas abiertas. **PRECAUCIONES  
GENERALES:** Ketorolaco puede ser causa de úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y/o perforación. Debido al efecto  
de inhibición de la síntesis de prostaglandinas ketorolaco puede causar una reducción del flujo renal que descompone la función  
renal, en particular en pacientes con daño renal preexistente. Se deberá tener precaución en pacientes con antecedentes de  
enfermedad alérgica ya que se han reportado reacciones anafilácticas con la administración de ketorolaco. Asimismo se ha  
reportado la presentación de reacciones anafilácticas y anafilactoides en sujetos sin antecedentes de atopía. Ketorolaco inhibe  
la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado; aunque el efecto 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 extrema en este caso y se deberá realizar  
seguimiento estrecho del paciente. El médico deberá tener presente el riesgo de hemorragia o hematoma postquirúrgico  
durante el uso de ketorolaco, así como de cualquier otro AINE. No se deberá administrar ketorolaco a pacientes que estén reci-  
biendo otro AINE por el riesgo acumulativo de las reacciones adversas características de estos fármacos. Ketorolaco se deberá  
administrar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial u otros padecimientos cardiovascu-  
lares, ya que se han descrito casos de retención de líquidos y edema con la administración de ketorolaco. Se deberá realizar  
ajuste de la dosis en pacientes >65 años, en sujetos con peso menor de 50 kg y en pacientes con elevación de creatinina sérica.  
En estos casos, la dosis total diaria no deberá exceder 60 mg. La capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria  
puede verse afectada en los individuos tratados con ketorolaco, debido a la presentación de somnolencia, mareo, vértigo,  
depresión e insomnio; por lo que se deberán extremar las precauciones cuando se realicen actividades que exijan atención.  
Ketorolaco puede potenciar la toxicidad asociada al tratamiento con metotrexato. Probenecid altera la farmacocinética de  
ketorolaco. **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** No se recomienda su uso  
durante el embarazo, el trabajo de parto o el parto. Tampoco durante la lactancia. **SUPRADOL®** Gel no debe ser aplicado en  
o cerca de los ojos, mucosas o heridas abiertas. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** La incidencia de eventos adversos aso-  
ciados al uso de AINEs disminuye de 50 a 10%, cuando se utilizan durante períodos cortos. Con el uso de ketorolaco, las re-  
acciones secundarias son poco frecuentes: (dolor péptico, sangrado gastrointestinal, sangrado cerebral, melena, náusea, dispepsia,  
dolor gastrointestinal, diarrea, constipación, inflamación ocular, alteración de la audición, infección hepática, edematosos, vómito, gastritis,  
eructos, edema, eritema, erupción, aumento de peso, rubor, pubertad, hipertensión, púrpura, somnolencia, mareo, cefalea,  
saboración bucal seca, náuseas, parosmia, pesadillas, depresión, depresión, estiramiento, dolor articular, insomnio, dificultad para  
concentrarse, insomnio, estimulación, vértigo, disnea, asma incrementado en la frecuencia urinaria, alergia, hematuria, prurito,  
urticario, rash, anomalías del gusto y de la vista, irritación. Aunque raramente, también se han observado como reacciones  
adversas: insuficiencia renal aguda, dolor en el flexor con o sin hematuria y/o exzema, hiponatremia, hipercalemia,  
síndrome urémico hemolítico, relación urinaria, reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia, broncoespasmo, edema laríngeo,  
hipertensión, rubor, rash, hepatitis, ictericia colestática, insuficiencia hepática, síndrome de Lylel, síndrome de Stevens Johnson,  
dermatitis exfoliativa, rash maculopapular, sangrado de herida postquirúrgica, trombocitopenia, epistaxis, convulsiones,  
sueños anormales, alteraciones, hipersensibilidad, pérdida de la audición auditiva, meningitis séptica y síntomas extrapiramid-  
ales. **SUPRADOL®** Gel se han reportado reacciones locales en el sitio de aplicación, como irritación, eritema, dermatitis, pero  
raramente de seriedad suficiente como para discontinuar el tratamiento. En pacientes susceptibles puede desencadenar re-  
acciones de tipo alérgico, en caso de que ocurra erupción o irritación durante el tratamiento con **SUPRADOL®** Gel, éste deberá  
ser discontinuado. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** **SUPRADOL®** se une en gran medida a proteínas  
plasmáticas (99.2%) en relación directa con la concentración. No altera la fijación proteica de la digoxina. Los estudios in vitro  
muestran que frente a concentraciones terapéuticas de salicilato (30 mg/mL), la fijación de ketorolaco se redujo un 2%. Las  
concentraciones terapéuticas de digoxina, paracetamol, fenobarbital y talbutamol, no alteran la fijación proteica de ketorolaco.  
Como es un fármaco potente y se encuentra presente en bajas concentraciones en el plasma, no se esperaba que degradara  
significativamente a otros fármacos fijados a las proteínas. En los estudios realizados en animales o en humanos no hay  
ninguna evidencia de que ketorolaco induzca o inhiba las enzimas hepáticas capaces de metabolizarlo o de metabolizar otros  
fármacos. En consecuencia, no se esperaba que **SUPRADOL®** alterara la farmacocinética de otros medicamentos. Probenecid  
reduce la depuración de ketorolaco lo cual aumenta la concentración plasmática (triplica el área bajo la curva), así como la  
vida media (aproximadamente al doble). Asimismo, reduce la respuesta a furosemida en 20%. Ketorolaco induce una posible  
inhibición de la depuración renal de litio, lo que resulta en una elevación de la concentración plasmática de este y de su toxicidad  
potencial. Reduce la depuración de metotrexato, por lo que posiblemente aumente la toxicidad del mismo. La adminis-  
tración concomitante de **SUPRADOL®** e inhibidores de la ECA aumenta el riesgo de daño renal, particularmente en pacientes  
depletados de volumen. Ketorolaco ha sido administrado concurrentemente con morfina o meperidina en varios estudios  
clínicos de dolor postquirúrgico, sin evidencia de interacciones adversas. Una dosis alta en gatas disminuye la velocidad pero  
no el grado de absorción de ketorolaco oral. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARINOGÉNESIS, TERATOGENESIS  
Y SOBRE LA FERTILIDAD:** En los estudios clínicos realizados hasta el momento, **SUPRADOL®** no ha mostrado potencial terato-  
génico, carcinogénico o mutagénico. **DOSES Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral, sublingual, IV o i.M. **Adultos:** 10 mg cada  
4 a 6 horas, para un máximo de 40 mg en 24 horas. En caso de transición de la vía IM a la oral, la dosis oral no debe exceder  
40 mg en 24 horas (6 120 mg al día dosis total). **Uso i.M.:** 30 a 60 mg iniciales, seguidos de 10 a 30 mg cada 6 horas para un  
total de 150 mg el primer día y posteriormente 120 mg al día por un máximo de 5 días. **Uso i.V.:** 30 mg administrados  
en un lapso de 15 segundos, seguidos de la aplicación de 10 a 30 mg cada 6 horas, durante un máximo de 5 días, sin rebasar  
los dosis máxima de 120 mg al día. **Infiltración:** Iniciar con un bolo de 30 mg i.V. en un mínimo de 15 segundos y posteriormente  
según una infiltración continua con una velocidad máxima de 5 mg/hora. (Es compatible con las soluciones parenterales con-  
vencionales). El tratamiento parenteral no deberá exceder de 5 días, sin sobrepasar la dosis parenteral máxima de 120 mg al  
día. Sublingual se administra colocando la tableta debajo de la lengua, hasta su disolución completa. No se debe ingerir la  
tableta completa. En adultos y mayores de 16 años con más de 50 kg: 1 tableta (30 mg) al inicio, pudiéndose repetir la dosis  
cada 6 horas sin exceder de 4 tabletas (120 mg) en 24 horas, durante 2 a 5 días como máximo. **Adultos > 65 años o con peso  
corporal menor de 50 kg o con insuficiencia renal:** 1/2 tableta (15 mg) cada 6 horas sin exceder de 2 tabletas (60 mg) en 24  
horas, durante 2 a 5 días máximo. **Gel:** Aplicar 3-4 veces al día sobre el área afectada, frotando suavemente hasta que  
**SUPRADOL®** Gel se absorba completamente. **SUPRADOL®** Gel puede utilizarse concomitantemente con otras presentaciones  
de **SUPRADOL®**. **Niños:** Las dosis recomendadas y las indicaciones para el uso de **SUPRADOL®** Gel en niños aún no han sido  
establecidas. **Disolución por razón necesaria:** **SUPRADOL®** puede administrarse en un esquema de acuerdo a la necesidad  
del paciente dependiendo de la severidad y tipo del dolor, para esto, se requiere una dosis inicial de 30 a 60 mg y posterior-  
mente se ajustará la dosis y/o el horario; sin sobrepasar la dosis máxima diaria (150 mg por el 1er día y 120 mg los días sub-  
secuentes). Si posterior a la dosis inicial recomendada anteriormente se presenta el dolor antes de las 6 horas podrá  
incrementarse el 50% de la dosis previamente administrada, si por el contrario, el paciente aún refiere analgesia a las 6 horas  
podrá disminuirse en un 50% la dosis anteriormente administrada. **Esquema de transición de la vía parenteral a la vía oral:**  
**Adultos:** El día del cambio a la vía oral la dosis no debe exceder 120 mg/día, incluyendo la dosis máxima oral de ese mismo  
día (40 mg); las dosis orales de los días posteriores no deberán exceder la dosis máxima diaria (40 mg). **Niños:** para niños  
mayores de 3 años, se recomienda una dosis i.M. o i.V. de 0.75 mg/kg cada 6 horas hasta una dosis máxima diaria de 60 mg.  
Debe regularse la dosis de acuerdo a la respuesta. La administración parenteral no debe exceder de dos días. **Infiltración intrave-  
nosa en niños:** 0.17 mg/kg/h, sin exceder la dosis máxima recomendada. **SOBREDOSIFICACIÓN INGESTA ACCIDENTAL: MANI-  
FESTACIONES Y MANEJOS (Antídotos):** Dosis diarias de 360 mg administradas durante 5 días consecutivos, causan dolor  
abdominal y úlcera péptica que cura después de discontinuarse el tratamiento. Dosis únicas de 200 mg administrados por vía  
oral a voluntarios sanos, no produjeron efectos adversos aparentes. Se ha reportado acidosis metabólica después de la sobre-  
dosis intencional. La diálisis peritoneal o hemodialisis no depuran significativamente al ketorolaco. **PRESENTACIONES:** Caja con  
10 tabletas de 10 mg. Caja con 3 ampollas de 30 mg/1 mL. Caja con 3 ampollas de 60 mg/2 mL. Caja con 1 y 3 jarros  
prellenados de 30 mg/1 mL (Ph/Pk). Caja con 4 tabletas sublinguales de 30 mg de ketorolaco trometamina en envase de  
burbuja. Caja con tubo de 30g. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños.  
Literatura exclusiva para médicos. No se administre en el embarazo, durante el parto y la lactancia. **SUPRADOL®** Gel no debe  
administrarse en niños menores de 12 años. **Tabletas, tabletas sublinguales e inyectable no se administran a menores de 16  
años. LABORATORIOS LIOMONT S.A. DE C.V. Etica Farmacéutica desde 1938. A. López Mateos Núm. 68 Cuajimalpa 05000  
México, D.F. Reg. 026192, 036192, 0962000 y 250199 SSA, IV No. de Entrada: 03301010105. No de entrada SSA:  
H330020223615**



**LIOMONT**  
ÉTICA FARMACÉUTICA DESDE 1938



**EMPRESA  
SOCIALMENTE  
RESPONSABLE**

...Cambie la expresión  
de su paciente





# Neumonía bacteriana, resistencia antimicrobiana e importancia de crear guías locales

Gonzaga-López TI<sup>1</sup>, Salgado-Muñoz TG<sup>1</sup>, Morones-Esquivel I<sup>1</sup>, Matamoros-Mejía AP<sup>1</sup>, Terán-González JO<sup>2</sup>, Arteaga-Vázquez S<sup>3</sup>, Castro-D'Franchis LJ<sup>2</sup>, Reyes-Jiménez AE<sup>2</sup>, Mijangos-Huesca FJ<sup>4</sup>



## Resumen

**ANTECEDENTES:** la neumonía bacteriana es una infección secundaria a microorganismos adquiridos fuera del ámbito hospitalario. Representa un problema de salud pública en México y el mundo. Los principales gérmenes son *Streptococcus pneumoniae* (21-39%), *Haemophilus influenzae* (1.5-14%) y *Staphylococcus aureus* (0.8-9%), en pacientes ambulatorios, y *S. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydo-phila pneumoniae*, en sujetos hospitalizados.

**OBJETIVO:** determinar si existe diferencia entre gérmenes causales de neumonía adquirida en la comunidad en pacientes atendidos en el Hospital Central Norte de PEMEX que recibieron tratamiento de acuerdo con las guías de la IDSA (*Infectious Diseases Society of America*), así como su resistencia antimicrobiana.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo, efectuado con 249 pacientes (muestra probabilística), de enero de 2013 a mayo de 2015.

**RESULTADOS:** se obtuvieron 112 cultivos de expectoración con desarrollo de: *Pseudomonas aeruginosa* 25%, *Escherichia coli* 23% y *Klebsiella pneumoniae* 12.5%, que al compararse con la bibliografía internacional (IDSA), sólo coincidían en 0.8%. El tratamiento empírico basado en esas guías (ceftriaxona + claritromicina-azitromicina o levofloxacina) reportó resistencia de 92 y 67% de *Pseudomonas aeruginosa*, 73% de *Escherichia coli* y 67 y 83% de *Klebsiella pneumoniae*, respectivamente.

**CONCLUSIONES:** la neumonía adquirida en la comunidad es una de las cinco principales causas de morbilidad y mortalidad, con predominio de bacterias gramnegativas en el Hospital de PEMEX, con mayor sensibilidad a aminoglucósidos, cefepima, piperacilina-tazobactam y carbapenémicos. Se concluye la importancia de obtener cultivos confiables, así como la creación de guías locales en cada unidad de salud, con la finalidad de disminuir resistencias bacterianas, complicaciones, días de estancia intrahospitalaria, reingresos y adecuar el tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** neumonía adquirida en la comunidad, *Infectious Diseases Society of America*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydo-phila pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*.

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

<sup>2</sup> Médico adscrito al departamento de Medicina Interna.

<sup>3</sup> Médico adscrito al departamento de Epidemiología.

<sup>4</sup> Médico adscrito al departamento de Hematología. Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

Recibido: 20 de octubre 2015

Aceptado: marzo 2016

## Correspondencia

Dra. Teresa Ivonne Gonzaga López  
Agustín Melgar 134  
09300 Ciudad de México  
teresa\_ivonne@hotmail.com

## Este artículo debe citarse como

Gonzaga-López TI, Salgado-Muñoz TG, Morones-Esquivel I, Matamoros-Mejía AP y col. Neumonía bacteriana, resistencia antimicrobiana e importancia de crear guías locales. Med Int Méx. 2016 mayo;32(3):271-276.

Med Int Méx. 2016 May;32(3):271-276.

**Senosiain®**

## Bacterial pneumonia, antibiotic resistance and the importance of creating local guidelines.

Gonzaga-López TI<sup>1</sup>, Salgado-Muñoz TG<sup>1</sup>, Morones-Esquivel I<sup>1</sup>, Matamoros-Mejía AP<sup>1</sup>, Terán-González JO<sup>2</sup>, Arteaga-Vázquez S<sup>3</sup>, Castro-D'Franchis LJ<sup>2</sup>, Reyes-Jiménez AE<sup>2</sup>, Mijangos-Huesca FJ<sup>4</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Bacterial pneumonia is an infection caused by microorganisms acquired in the outpatient setting. It represents a healthcare problem in Mexico and all over the world. It may be caused mainly by *Streptococcus pneumoniae* (21-39%), *Haemophilus influenzae* (1.5-14%) and *Staphylococcus aureus* (0.8-9%) in ambulatory patients, and in hospitalized patients by *S. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydomphila pneumoniae*.

**OBJECTIVE:** To establish if there is a difference among pathogens that cause community-acquired pneumonia in the Hospital Central Norte, PEMEX, that were treated according to the IDSA guidelines (Infectious Diseases Society of America), as well as its antibiotic resistance.

**MATERIAL AND METHOD:** An observational, descriptive, transversal and retrospective study was made with 249 patients (probabilistic sample) from January 2013 to May 2015.

**RESULTS:** We obtained 112 sputum cultures with the isolation of: *Pseudomonas aeruginosa* 25%, *Escherichia coli* 23% and *Klebsiella pneumoniae* 12.5%. When we compared our results with the international statistics (IDSA), it only matched on 0.8%. The empiric treatment based on those guidelines (ceftriaxone + clarithromycin-azithromycin or levofloxacin) reported a microbial resistance of 92% and 67% of *Pseudomonas aeruginosa*, 73% of *Escherichia coli* and 67% and 83% of *Klebsiella pneumoniae*, respectively.

**CONCLUSION:** Community-acquired pneumonia is among the fifth main causes of morbidity and mortality in the PEMEX Hospital with predominance of gram-negative bacteria. Microorganisms have better sensitivity to aminoglycosides, cefepime, piperacillin, tazobactam and carbapenemics. We remark the importance of obtaining reliable cultures and creating local guidelines in every healthcare unit in order to diminish bacterial resistance, healthcare related complications, hospital stay length, readmissions and improve treatment outcomes.

**KEYWORDS:** community-acquired pneumonia; Infectious Diseases Society of America; *Streptococcus pneumoniae*; *Haemophilus influenzae*; *Staphylococcus aureus*; *Mycoplasma pneumoniae*; *Chlamydomphila pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*

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

<sup>2</sup> Médico adscrito al departamento de Medicina Interna.

<sup>3</sup> Médico adscrito al departamento de Epidemiología.

<sup>4</sup> Médico adscrito al departamento de Hematología.

Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

### Correspondence

Dra. Teresa Ivonne Gonzaga López  
Agustin Melgar 134  
09300 Ciudad de México  
teresa\_ivonne@hotmail.com



## ANTECEDENTES

La Organización Mundial de la Salud define a la neumonía adquirida en la comunidad como una infección pulmonar provocada por una gran variedad de microorganismos adquiridos fuera del ámbito hospitalario y que determinan la inflamación del parénquima pulmonar y de los espacios alveolares.<sup>1</sup> En la radiografía se manifiesta como una opacidad pulmonar nueva, asociada con al menos uno de los siguientes signos o síntomas: tos de inicio reciente, fiebre o hipotermia, leucocitosis o leucopenia con desviación a la izquierda,<sup>2</sup> o en los pacientes hospitalizados que durante la estancia hospitalaria manifiestan una infección aguda en las 24 a 48 horas siguientes.<sup>3</sup>

Estudios prospectivos efectuados en Reino Unido, Finlandia y Norteamérica informan una incidencia anual de neumonía adquirida en la comunidad de 5 a 11 por 1,000 adultos. La proporción de adultos que requieren hospitalización es de 22 a 42%, con mortalidad de 5 a 12%, particularmente en los pacientes de 65 años o más.<sup>3</sup>

Los costos asociados son de más de 10 mil millones de dólares y en Europa se ha estimado alrededor de 10.1 mil millones de euros con un costo indirecto atribuible a pérdida de días de trabajo de 3.6 mil millones de euros.<sup>4</sup>

La neumonía adquirida en la comunidad es la tercera causa de hospitalización en personas de 65 años o mayores.<sup>5</sup> En México, en 2010 se reportaron 156,636 casos de neumonía y bronconeumonía, con tasa de 144.50 por 100,000 habitantes, lo que la colocó entre las primeras 20 causas de morbilidad nacional, discretamente más frecuente en hombres, con 79,041 casos que corresponden a 50.4% del total de los mismos.<sup>3</sup>

En cuanto a la mortalidad, en 2008 en México se registraron 15,096 casos, lo que corresponde

a 3% del total de las defunciones, con tasa de 14.2 casos por 100,000 habitantes, lo que la colocó en el noveno lugar de todas las causas de mortalidad en ese año. La tasa de mortalidad más alta la sufren los adultos mayores de 65 años de edad, con 136.4 casos por 100,000 habitantes; mientras que en el grupo de 15-64 años fue de 4.3 casos por 100,000 habitantes.<sup>3</sup>

La neumonía adquirida en la comunidad es ocasionada por diversas bacterias y virus, entre los más frecuentes están el neumococo y los virus de la influenza.<sup>1</sup>

El neumococo es un germen comensal en 50% de la población, que son portadores sanos; se encuentra principalmente en secreciones (nariz, faringe, ojos y boca).<sup>1</sup> Los antígenos contra neumococo pueden detectarse en varios líquidos corporales durante la infección activa, incluida la expectoración, el líquido pleural, el suero y la orina.<sup>1</sup> Las principales ventajas son la rapidez (15 minutos), simplicidad, especificidad razonable en adultos y la capacidad para detectar neumonía por neumococos después de que el tratamiento antimicrobiano se ha iniciado, con sensibilidad de 50 a 80% y especificidad mayor de 90%.<sup>2</sup> La antigenemia se correlaciona con la gravedad clínica.<sup>1</sup>

El índice de severidad de neumonía es el modelo ampliamente usado para clasificar los pacientes en cinco categorías basadas en mortalidad a los 30 días; incluye 20 diferentes variables,<sup>1</sup> donde los porcentajes de mortalidad fueron de 0.1, 0.6, 0.9, 9.3 y 27% para las clases de riesgo I, II, III, IV y V, respectivamente.<sup>6</sup>

Los marcadores, como concentraciones de proteína C reactiva (PCR), conteo de leucocitos, concentraciones de procalcitonina, pro-adrenomedulina y péptido natriurético, se han usado para el pronóstico de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad.<sup>5</sup>

## Senosiain®

La procalcitonina es liberada por las células del parénquima en respuesta a toxinas bacterianas; se encuentra baja en infecciones virales.<sup>7</sup> Se indica no prescribir antibióticos a pacientes con concentraciones de procalcitonina menores de 0.1 mcg/L, pero se recomiendan ampliamente en pacientes con concentraciones mayores de 0.25 mcg/L.<sup>8,9</sup>

La proteína C reactiva tiene un uso más limitado. Un estudio mostró que las concentraciones mayores de 40 mg/L tienen sensibilidad y especificidad para diagnosticar neumonía bacteriana de 73 y 65%, respectivamente.<sup>10</sup>

Las comorbilidades o los tratamientos antimicrobianos recientes aumentan la probabilidad de infección con *S. pneumoniae* resistente a fármacos y bacilos entéricos gramnegativos. Para tales pacientes, las opciones terapéuticas empíricas son:

- a) Monoterapia con quinolona respiratoria (levofloxacin, moxifloxacin o gemifloxacin).
- b) Combinación de un beta-lactámico (cefotaxima, ceftriaxona, ampicilina) más un macrólido (azitromicina, claritromicina o eritromicina).<sup>1</sup>

Los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad deben tratarse durante al menos cinco días (nivel de evidencia I), mantenerse afebriles durante 48 a 72 horas y no deben tener más de un signo de inestabilidad clínica antes de suspender el tratamiento.<sup>2</sup>

### MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo de dos años, efectuado con un universo de 249 pacientes con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad; se obtuvo una muestra probabilística con 112 cultivos de

expectoración en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos que recibieron tratamiento antimicrobiano empírico de acuerdo con las guías de la IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) de enero de 2013 a mayo de 2015, sin criterios para ingreso a terapia intensiva. Se excluyeron los pacientes menores de 17 años, los que recibieron tratamiento antimicrobiano diferente, los que no tenían cultivo de expectoración y cultivos con resultado de flora normal.

Se realizó el aislamiento de microorganismos en cultivos de expectoración usando medios de agar sangre, chocolate, MacConkey, Sabouraud, *Candida* ID2 (cromogénico) y mediante el sistema MicroScan para determinación de la sensibilidad a antimicrobianos, la identificación de cocos grampositivos facultativos o ambas, aerobios de crecimiento rápido, así como bacilos gramnegativos.

Se realizó la recolección de datos y la construcción de una base con los mismos, utilizando el programa IBM SPSS Statistics 22, para el análisis estadístico, en el que se obtuvieron gráficas y tablas, para determinar los resultados basados en el objetivo general y en los específicos y concluir cuál es la incidencia de microorganismos, con su sensibilidad antimicrobiana y emitir recomendaciones para el tratamiento y toma de las muestras.

Se examinaron las variables de gérmenes aislados, comparación con los de las guías de la IDSA, sensibilidad antimicrobiana, género, grupos de edad y pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus 2.

### RESULTADOS

Del 100% de los cultivos de expectoración se observó que 22% correspondió a bacterias, 57%



## Viravir OKSEN® Ciproflox.DM

a hongos y 20.5% fue una combinación de los mismos. Entre los hongos aislados encontramos que *Candida albicans* fue el más frecuente (71%); sin embargo, debe tomarse en consideración que forma parte de la flora normal de los aparatos digestivo y urogenital; se encontró que más de 60% de los pacientes sanos eran portadores en su cavidad oral,<sup>11</sup> por lo que podría corresponder a contaminación durante la toma del cultivo, porque sólo 6% (N=7) padeció infección secundaria a ese patógeno.

En el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos los cinco gérmenes principales fueron: *Pseudomonas aeruginosa* 25%, *Escherichia coli* 23%, *Klebsiella pneumoniae* 12.5%, *Enterobacter cloacae* 12.5% y *Staphylococcus aureus* y *epidermidis* 6%. Sólo hubo desarrollo de *Streptococcus pneumoniae* en 0.8% de los casos.

En el grupo de más de 65 años, en el que de acuerdo a la escala de CURB-65 aumenta la mortalidad, hubo desarrollo de *P. aeruginosa* (26%, n=9), *E. coli* (23.5%, n=8) y *K. pneumoniae* (15%, n=5).

No se observó relación entre pacientes con diabetes mellitus 2, en los que se observó que *E. coli* fue el germen con mayor frecuencia (29%, n=5), seguido de *Pseudomonas* (23.5, n=4) y *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* y *Staphylococcus aureus* (12%, n=2).

La neumonía adquirida en la comunidad afectó al sexo masculino en 51% (n=57), lo que corresponde con lo reportado en la bibliografía.

Al realizar el análisis de los tres principales gérmenes aislados se encontró que *Klebsiella pneumoniae* es una bacteria que muestra mayor sensibilidad a ambos tratamientos (67%), seguida de *E. coli* con sensibilidad sólo de 27%, mientras que *P. aeruginosa* fue la única con sensibilidad a levofloxacina, pero en 8%.

En el caso de *P. aeruginosa*, los antibióticos prescritos como tratamiento empírico (ceftriaxona y levofloxacina) mostraron resistencia de 92 y 67%, respectivamente. Los tres principales antibióticos que mostraron sensibilidad fueron amikacina en 67%, cefepima en 58% y piperacilina-tazobactam en 42%.

*E. coli* mostró resistencia de 73%, con sensibilidad a amikacina de 82%, a gentamicina de 64%, a imipenem de 64% y a meropenem de 54.5%.

Por último, *Klebsiella pneumoniae* mostró resistencia de 67 a 83%, con mayor sensibilidad a amikacina y cefotaxima de 67% y a aztreonam, cefoxitina, cefalotina y cefazolina de 50%.

### DISCUSIÓN

De acuerdo con informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en todo el mundo las infecciones de las vías respiratorias bajas ocasionaron la muerte a 3.46 millones de personas en 2008, lo que corresponde a 6% del total para ese año y las coloca en el tercer lugar como causa de muerte. Las cifras en ese mismo rubro en los países de medianos recursos fueron de 2.07 millones de muertes, que correspondió a 5% del total y las coloca en el cuarto lugar. La tasa global de neumonía adquirida en la comunidad varía de 8 a 15 por 1,000 personas por año.<sup>3</sup>

Por ello, al considerar las estadísticas en todo el mundo se planteó la necesidad de realizar un diagnóstico adecuado con determinación de microorganismos causantes de neumonía adquirida en la comunidad con la finalidad de garantizar la atención y tratamiento efectivos, porque en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos ocupa la cuarta causa de morbilidad intrahospitalaria y en 2014 fue la primera causa de mortalidad.

En nuestra unidad predominó el desarrollo de bacterias gramnegativas, lo que es un hallazgo

## Senosian®

importante que debe tomarse en cuenta porque esto podría hablar del desarrollo de gérmenes resistentes al tratamiento empírico administrado, por lo que al ingreso de los pacientes es de vital importancia analizar la comorbilidades, tratamientos previos y severidad de la neumonía antes de iniciar un tratamiento.

Al obtenerse las gráficas de sensibilidad antimicrobiana, observamos que los tres principales gérmenes aislados mostraron resistencia al tratamiento de primera línea de 67 a 92%.

Las recomendaciones de las guías de la IDSA son efectivas en algunos casos; sin embargo, siempre es necesario determinar la sensibilidad local, porque se observó mayor sensibilidad a amikacina, gentamicina, cefepima, piperacilina-tazobactam y carbapenémicos.

### CONCLUSIONES

Se observó que la distribución de microorganismos no corresponde a la reportada por las guías de la IDSA; se encontró desarrollo de bacterias gramnegativas principalmente, sin mostrar sensibilidad al tratamiento empírico administrado.

Debe considerarse solicitar tinción de Gram y cultivo de expectoración (previo a ello deben realizarse colutorios con bicarbonato, miconazol gel o clorhexidina), mediante aspirado endotraqueal, broncoscopia o aspirado transtorácico, así como dos hemocultivos de dos sitios diferentes de venopunción, pruebas de antígenos contra neumococos, procalcitonina, antes de la administración del antibiótico.

Con los resultados de este estudio se da la pauta para realizar nuevas investigaciones, con cultivos con mayor sensibilidad y especificidad, con la finalidad de obtener los microorganismos más frecuentes y compararlos con los aislados

en estos años, así como modificaciones en el tratamiento empírico inicial, de acuerdo con la sensibilidad local; todo ello con el compromiso de crear guías locales en cada unidad de salud que contribuyan a disminuir resistencias bacterianas, complicaciones, días de estancia intrahospitalaria, reingresos y adecuar el tratamiento individualizado.

### REFERENCIAS

1. Badager J, Santillana S, Garibay H, Gómez E y col. Guía de práctica clínica CENETEC. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos. Secretaría de Salud, 2009.
2. Mandell L, Wunderink R, Anzueto A, Bartlett J, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *CID* 2007;44:S27-S72.
3. Báez R, Gómez C, López C, Molina H y col. Neumonía adquirida en la comunidad. Revisión y actualización con una perspectiva orientada a la calidad de la atención médica. *Neumol Cir Tórax* 2013;72:6-43.
4. Johnstone J, Mandell L. Guidelines and Quality Measures. Do they improve outcomes of patients with community-acquired pneumonia? *Infect Dis Clin N Am* 2013;27:71-86.
5. Simonetti A, Viasus D, García C, Carratalá J. Management of community-acquired pneumonia in older adults. *Ther Adv Infect Dis* 2014;2:3-16.
6. Lim W, Boudouin S, George R, Hill A, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009;iii:1-55.
7. Gilbert D. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. *Clin Infect Dis* 2011;52:S346.
8. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600.
9. ChristCrain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:84.
10. Holm A, Nexoe J, Bistrup LA, et al. Aetiology and prediction of pneumonia in lower respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract* 2007;57:547.
11. Angoultant E. Reglas de interpretación de la infecciones por Candida. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2007;41:587-593.



# Resistencia a quinolonas en enterobacterias con betalactamasa de espectro extendido

zinolox<sup>4G</sup>

Salgado-Muñoz TG<sup>1</sup>, Morones-Esquivel I<sup>1</sup>, Gonzaga-López TI<sup>1</sup>, Matamoros-Mejía AP<sup>1</sup>, Terán-González JO<sup>2</sup>, Arteaga-Vázquez S<sup>3</sup>, Castro-D'Franchis LJ<sup>2</sup>, Reyes-Jiménez AE<sup>2</sup>, López-González DS<sup>1</sup>, Meza-Oviedo D<sup>2</sup>

## Resumen

**ANTECEDENTES:** las infecciones por enterobacterias con betalactamasa de espectro extendido (BLEE) se han incrementado en las últimas décadas; los carbapenémicos son el tratamiento de elección, pero hay evidencia de resistencia a bacterias nosocomiales asociada con su administración. Se reporta buena respuesta a quinolonas al mostrar sensibilidad *in vitro*, pero hay registros de resistencia relacionada con su administración previa.

**OBJETIVOS:** determinar la resistencia a quinolonas en enterobacterias BLEE documentadas en hemocultivos y urocultivos en el Hospital Central Norte de PEMEX en 2014. Analizar la correlación con la administración previa de quinolonas.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio retrospectivo, observacional, transversal, descriptivo y analítico, efectuado con un análisis estadístico mediante el coeficiente de correlación de Pearson y regresión lineal con mínimos cuadrados ordinarios.

**RESULTADOS:** se incluyeron 395 cultivos con enterobacterias BLEE y resistencia a quinolonas de 89% en urocultivos y de 90% en hemocultivos. La correlación con la administración previa de quinolonas en hemocultivos fue de 0.964 y en urocultivos fue de 0.940, con causalidad positiva entre ambos eventos de 80% en hemocultivos y de 85% en urocultivos.

**CONCLUSIONES:** se encontró resistencia a quinolonas en enterobacterias BLEE y correlación estadísticamente significativa con la administración previa de quinolonas. Para disminuir esta resistencia debemos hacer hincapié en el desescalamiento antimicrobiano con base en cultivos y educación en el manejo apropiado de quinolonas a médicos de primer contacto.

**PALABRAS CLAVE:** enterobacterias con BLEE (betalactamasa de espectro extendido), quinolonas, carbapenémicos, hemocultivos y urocultivos.

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

<sup>2</sup> Médico adscrito al Departamento de Medicina Interna.

<sup>3</sup> Médico adscrito al Departamento de Epidemiología. Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

Recibido: 20 de octubre 2015

Aceptado: marzo 2016

## Correspondencia

Dra. Triana Gabriela Salgado Muñoz  
Zacamixtle 177  
02480 Ciudad de México  
 triana\_dit@hotmail.com

## Este artículo debe citarse como

Salgado-Muñoz TG, Morones-Esquivel I, Gonzaga-López TI, Matamoros-Mejía AP y col. Resistencia a quinolonas en enterobacterias con betalactamasa de espectro extendido. Med Int Méx. 2016 mayo;32(3): 277-283.

Med Int Méx. 2016 May;32(3):277-283.



## Quinolones resistance in extended spectrum betalactamase enterobacteriaceae.

Salgado-Muñoz TG<sup>1</sup>, Morones-Esquivel I<sup>1</sup>, Gonzaga-López TI<sup>1</sup>, Matamoros-Mejía AP<sup>1</sup>, Terán-González JO<sup>2</sup>, Arteaga-Vázquez S<sup>3</sup>, Castro-D'Franchis LJ<sup>2</sup>, Reyes-Jiménez AE<sup>2</sup>, López-González DS<sup>1</sup>, Meza-Oviedo D<sup>2</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Infections caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) enterobacteriaceae have increased recently, carbapenems are the treatment of choice, but there is evidence of resistance in nosocomial bacteria associated with their abuse. Response to quinolones is reported, *in vitro* sensitivity has been found; nevertheless, there are records of resistance related with the previous administration of quinolones.

**OBJECTIVES:** To determine the quinolone resistance in ESBL enterobacteriaceae documented in blood and urine isolates at Hospital Central Norte, PEMEX, in 2014, as well as to analyze the correlation with previous administration of quinolones.

**MATERIAL AND METHOD:** A retrospective, observational, descriptive and analytical study was made. Statistical analysis was done with Pearson correlation coefficient and ordinary least squares regression.

**RESULTS:** 395 isolates with ESBL enterobacteria were included with quinolone resistance of 89% in urine and 90% in blood. Correlation with previous administration of quinolones in blood isolates was of 0.964 and in urine isolates was of 0.940. There is a positive causality between events of 80% in blood isolates and 85% in urine isolates.

**CONCLUSIONS:** We found quinolone resistance in ESBL enterobacteriaceae and statistically significant correlation with the previous administration of quinolones. To reduce this resistance we should make emphasis in antimicrobial-de-escalation based on isolates and education for proper management of quinolones in primary care physicians.

**KEYWORDS:** ESBL (extended spectrum beta-lactamase) enterobacteriaceae; quinolone; aminoglycoside; carbapenems; blood culture; urine culture

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

<sup>2</sup> Médico adscrito al Departamento de Medicina Interna.

<sup>3</sup> Médico adscrito al Departamento de Epidemiología. Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

### Correspondence

Dra. Triana Gabriela Salgado Muñoz  
Zacamixtle 177  
02480 Ciudad de México  
 triana\_dit@hotmail.com

### ANTECEDENTES

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) están ampliamente distribuidas entre el grupo

de las enterobacterias; estas enzimas son mediadas por plásmidos que actúan hidrolizando los antibióticos betalactámicos, incluido el grupo oximino, como las cefalosporinas de tercera y





## zinolox<sup>4G</sup>

cuarta generación y aztreonam.<sup>1</sup> En la actualidad constituyen un importante mecanismo de resistencia antimicrobiana con incremento relevante en las últimas décadas, lo que repercute en el pronóstico y mortalidad de los pacientes con esos microorganismos.<sup>2,3</sup> Estas enzimas derivan por mutación de las betalactamasas de amplio espectro presentes en la mayor parte de las enterobacterias y se encuentran con mayor frecuencia en *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*; sin embargo, también se ha identificado en otras especies, como *Proteus*, *Salmonella* spp y *Serratia*.

*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* y *Escherichia coli* BLEE son los microorganismos que causan mayores índices de morbilidad y mortalidad.<sup>4</sup> Estos microorganismos son un problema de salud en hospitales, por lo que es de suma importancia identificar brotes.

La distribución de los diferentes tipos de BLEE varía de país a país; en general, las tipo TEM predominan en Estados Unidos y se han convertido en importantes patógenos generadores de infecciones nosocomiales en pacientes pediátricos. Mientras tanto, las de tipo SHV se han reportado con mayor frecuencia en México, América Latina y Europa.<sup>5</sup> La familia CTX-M se identificó en diversas regiones de América del Sur, Oeste de Europa, Japón y recientemente en España, Kenia y México.<sup>6</sup> En este último, las BLEE SHV-2, SHV-5 y TLA-1 se han identificado en cepas de *K. pneumoniae* y *E. coli*, causando brotes hospitalarios. En estos estudios, los genes se localizaron en plásmidos transferibles que contenían, a su vez, otras determinantes de resistencia, confiriéndoles resistencia a antibióticos no betalactámicos, como aminoglucósidos, cloranfenicol, tetraciclinas y quinolonas, lo que contribuye a la diseminación de las BLEE entre diferentes tipos de cepas de enterobacterias.<sup>7</sup>

La amplia diseminación mundial de los bacilos gramnegativos con BLEE ha ocurrido de manera

paralela con el incremento en el consumo de antibióticos, principalmente las cefalosporinas de tercera generación. La presión selectiva, sobre todo de las cefalosporinas, se ha señalado como factor desencadenante de brotes epidémicos producidos por *K. pneumoniae*-BLEE y del mantenimiento de situaciones de endemia elevada.<sup>8</sup> En ambientes donde se detectan endémicamente bacilos gramnegativos productores de BLEE también se vuelve relevante la presión selectiva que ejercen otros grupos de antibióticos, como las quinolonas, pues múltiples estudios las consideran tratamiento alternativo a los carbapenémicos en caso de existir sensibilidad *in vitro*.<sup>9,10</sup> En algunos estudios se identificó como factor de riesgo la administración 30 días previos de fluoroquinolona como agente de primera línea. También se encontró asociación con la administración de aminoglucósidos y clotrimoxazol porque ambos causan alteración en la permeabilidad de la membrana antimicrobiana, lo que resulta en resistencia concurrente a quinolonas.<sup>11,12</sup> En este mismo estudio, más de 50% no tuvo asociación con la administración de estos antibióticos, por lo que se asumió la adquisición de ese organismo a través de la transferencia horizontal entre personas. Habitualmente son pacientes que han permanecido en estancias de cuidado, como asilos, porque se ha corroborado la participación de la diseminación a través de los cuidadores de salud por la falta de higiene y de aseo.<sup>13,14</sup>

El incremento de la incidencia de las infecciones por enterobacterias BLEE en años recientes toma importancia porque *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* suelen ser los agentes causales en más de 20% de las infecciones nosocomiales.<sup>15</sup> Los carbapenémicos son los únicos agentes antimicrobianos a los que estas enterobacterias no han demostrado resistencia,<sup>16,17</sup> de manera que se han administrado empíricamente o como tratamiento definitivo; sin embargo, esto se ha visto complicado con la reciente emergencia de resistencia a carbapenémicos en otros patógenos



nosocomiales, como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*.<sup>18,19</sup>

Por este motivo es esencial preservar el papel de otros agentes alternativos efectivos contra las infecciones por enterobacterias BLEE. Cuando se encuentran cepas susceptibles a quinolonas, éstas suelen ser efectivas; sin embargo, se han reportado estudios con importante resistencia a estos agentes.<sup>20</sup>

### MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, observacional, transversal, descriptivo y analítico. El universo de este estudio se conformó por las enterobacterias con betalactamasa de espectro extendido reportadas en hemocultivos y urocultivos de 2014 en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos. Se manejó una muestra no probabilística y por conveniencia.

Los criterios de inclusión fueron: cultivos positivos con enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido en urocultivos y hemocultivos en 2014 en el Hospital Central Norte de Pemex. Se excluyeron los cultivos positivos con enterobacterias sin betalactamasa de espectro extendido, los cultivos negativos, los cultivos contaminados y los cultivos positivos con enterobacterias de betalactamasa de espectro extendido, pero con reporte incompleto del antibiograma.

Para demostrar la causalidad entre la administración previa de quinolonas y la existencia de enterobacterias BLEE resistente a quinolonas se utilizó una metodología estadística en dos partes. En la primera se analizó la correlación lineal entre dos eventos mediante el coeficiente de correlación de Pearson. En la segunda parte se estimó una regresión para verificar si la relación descrita por el coeficiente de correlación era estadísticamente significativa;

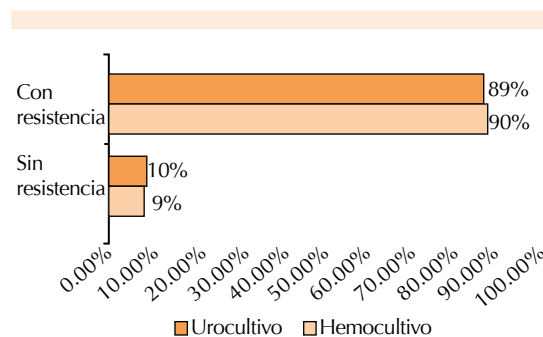
esto mediante la regresión lineal con mínimos cuadrados ordinarios.

Se utilizó una cédula como herramienta de recolección de datos, se eligió el programa Excel de Microsoft office. Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico y econométrico Eviews 7.

### RESULTADOS

La muestra de este estudio fue de 395 cultivos provenientes de orina y sangre que cumplieron los criterios de inclusión y de exclusión. De los 395 cultivos, 364 fueron urocultivos (86%) y 31 hemocultivos (7%). Se determinó el total de los reportes de cultivos con enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido con resistencia a quinolonas con base en el origen del cultivo de la siguiente manera: resistencia en urocultivos de 89% y en hemocultivos de 90% (Figura 1).

En los hemocultivos se encontró una correlación lineal entre la resistencia a quinolona y la administración previa de quinolona de 0.96, lo que indica una relación directa de 96%. Al analizar los urocultivos se encontró una causalidad positiva de 94% entre la administración previa



**Figura 1.** Resistencia a quinolonas en enterobacterias con betalactamasa de espectro extendido en el Hospital Central Norte de Pemex en 2014.



de quinolonas y la resistencia a quinolonas en enterobacterias BLEE.

Se encontró una relación positiva en todos los casos, por lo que concluimos que en los hemocultivos y en los urocultivos la administración previa de quinolonas repercute de manera positiva en la resistencia a quinolonas en las enterobacterias BLEE.

Después, mediante la regresión lineal, se verificó si la relación descrita era estadísticamente significativa. Al analizar los hemocultivos se encontró una R-squared de 0.80, lo que indica que 80% de la resistencia a la quinolona se explica por la administración previa de la misma, la relación fue estadísticamente significativa según la prueba T-statistic (15.60). El coeficiente de regresión fue de 0.9732, lo que confirma la causalidad positiva y traduce una relación directa que se anticipaba con los coeficientes de correlación.

En el caso de los urocultivos, se observó un valor de R-squared de 0.84, lo que indica que 85% de la variabilidad de los casos que mostraron resistencia a quinolonas se debe a la variabilidad de la administración previa de quinolonas; la relación fue estadísticamente significativa según la prueba T-statistic (22.95). El coeficiente de regresión fue de 2.3669, lo que confirma la causalidad positiva entre ambos eventos (Cuadro 1).

## DISCUSIÓN

Las enterobacterias productoras de betalactamasas son un fenómeno relativamente reciente que se ha incrementado potencialmente en las últimas décadas. Estas enterobacterias cobran importancia porque son el reflejo de la mala prescripción de antibióticos, lo que propicia resistencias bacterianas importantes, no sólo a los antibióticos betalactámicos, sino también a otras familias de antimicrobianos de prescripción

**Cuadro 1.** Correlación de Pearson y regresión lineal con mínimos cuadrados ordinarios entre la administración previa de quinolona y la resistencia a quinolonas en enterobacterias BLEE

|   | <b>Correlación con la administración previa de quinolona</b> | <b>Regresión lineal con mínimos cuadrados (coeficiente de regresión)</b> |
|---|--|--|
| Resistencia a quinolona en urocultivos  | R= 0.940588 (94%)  | 0.847328 (85%) (0.9732)  |
| Resistencia a quinolona en hemocultivos | R= 0.964396 (96%)  | 0.804018 (80%) (2.3669)  |

Valor de r -1 relación lineal negativa; 0 sin relación lineal; +1 relación lineal positiva.

amplia en el primer nivel de atención y a nivel intrahospitalario.

Al encontrarnos ante esta familia de bacterias la administración empírica de carbapenémicos se recomienda ampliamente a nivel internacional y nacional; sin embargo, se ha observado resistencia importante en microorganismos nosocomiales asociada con el abuso de esta familia de antimicrobianos.<sup>11,18,19</sup> Con base en esto, en la bibliografía se recomienda la administración de fluoroquinolonas, porque en el antibiograma se ha encontrado sensibilidad a las mismas. Sin embargo, existe la limitante de la identificación reciente del incremento de la resistencia a esta familia de antibióticos en enterobacterias productoras de BLEE.<sup>21</sup>

En la Universidad de Filadelfia se realizó un estudio en el que se observó resistencia a quinolonas en enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido de 56% de manera global. Asimismo, correlacionaron la resistencia con la administración 30 días previos de fluoroquinolona y aminoglucósidos.<sup>21</sup> En otro estudio, realizado en la Universidad de Iowa, por medio de la División de Microbiología y Patología en conjunto con la División de Enfermedades Infecciosas y el Departamento de Medicina



en el Hospital del Colegio Médico de China, en Taichung, Taiwán, se observó resistencia a ciprofloxacino de 18.5%, con insistencia en la asociación de la resistencia bacteriana con la presión local de la administración de quinolonas, más que con la diseminación del microorganismo como tal a nivel intrahospitalario. Otros estudios en los que se ha encontrado resistencia importante a fluoroquinolonas, específicamente en *Klebsiella pneumoniae*, son los realizados por Lautenbach en 2001 en Estados Unidos,<sup>21</sup> Shahcheraghi en 2007 en Irán,<sup>22</sup> y Tumbarello en 2006 en Italia,<sup>23</sup> con 60, 48 y 32% de resistencia, respectivamente. En México se realizó un estudio por la Universidad Autónoma de Nuevo León y el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González en 2010, en el que también observaron resistencia a quinolonas mayor de 50% en las enterobacterias con betalactamasa de espectro extendido.<sup>24,25</sup>

Con referencia a nuestro estudio, se encontró una resistencia importante y elevada a quinolonas con predominio en las cepas de *Escherichia coli*, a diferencia de la bibliografía, que reporta mayor frecuencia en *Klebsiella*. La resistencia encontrada fue de 89% en los urocultivos y de 90% en hemocultivos, lo que es un dato alarmante porque es un porcentaje mayor del reportado en la bibliografía nacional e internacional. En nuestro hospital se analizó la correlación de la administración de quinolonas al menos un mes previo y el desarrollo de enterobacterias BLEE, que fue estadísticamente significativa.

Al partir de este punto debemos identificar los factores de riesgo asociados con la resistencia a quinolonas en infecciones causadas por enterobacterias BLEE, de manera que podamos intervenir en el incremento de esta resistencia y preservar estos agentes como tratamiento alternativo y viable, disminuyendo la dependencia de los carbapenémicos.

Se recomiendan las siguientes medidas contra una cepa de enterobacteria BLEE: identificar a los pacientes hospitalizados con colonización de esas bacterias, aislamiento del paciente en habitación individual, instruir al personal y familia acerca de las medidas de contacto, con el fin de evitar la diseminación de ese microorganismo, usar guantes (pueden ser no estériles) para la manipulación del paciente, aseo de manos en los cinco momentos recomendados por la Organización Mundial de la Salud, al manejar secreciones o fluidos se recomienda el uso de mascarilla, evitar en lo posible los procedimientos invasivos, así como limitar el uso de los mismos de manera que no se realicen por mayor tiempo del requerido. Será importante instruir a médicos de primer nivel en referencia a las enterobacterias productoras de BLEE y los factores de riesgo asociados con las resistencias antimicrobianas en relación con betalactámicos y otros grupos de antibióticos. Por último, en caso de tener un cultivo con crecimiento de enterobacteria BLEE sensible a quinolona deberá considerarse una opción terapéutica previa a la administración de carbapenémico para evitar la resistencia en otros patógenos nosocomiales.

Será importante realizar estudios posteriores para analizar la adquisición de estas bacterias a través de la diseminación de persona a persona a nivel intrahospitalario, de manera que podamos hacer mayor hincapié en la importancia de las barreras de precaución para la diseminación de infecciones resistentes, como las de este tipo.

## REFERENCIAS

1. Bush K, Jacoby GA, Madeiros AA. A functional classification scheme for betalactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1211-1233.
2. Sirot D. Extended-spectrum plasmid-mediated  $\beta$ -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1995;36:19-34.
3. Jacoby GA. Extended-spectrum beta-lactamases and other enzymes providing resistance to oxymino beta-lactams. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:875-887.



## zinolox<sup>4G</sup>

4. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001;32:1162-1171.
5. Gales AC, Sader HS, Jones RN; SENTRY Participants Group (Latin America). Urinary tract infection trends in Latin American hospitals: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44:289-299.
6. Anton YP, David CH. Hospital-Acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med* 2010;362:1804-1813.
7. Silva J, et al. Outbreak of infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Mexican hospital. *J Clin Microbiol* 2001;39:3193-3196.
8. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 1993;119:353-358.
9. Asensio A, Oliver A, Gonzalez-Diego P, Baquero F, Perez-Díaz JC, et al. Outbreak of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as a risk factor for colonization and infection. *Clin Infect Dis* 2000;30:55-60.
10. Endimiani, A, Luzzaro F, Perilli M, Lobardi G, et al. Bacteremia due to *Klebsiella pneumoniae* isolates producing the TEM-52 extended-spectrum beta-lactamase: treatment outcome of patients receiving imipenem or ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 2004;38:243-251.
11. Laurent P, Evangelia L, Marisa C, Cindy F, et al. Nosocomial outbreak of extended-spectrum beta-lactamase SHV-5 producing isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in Athens, Greece. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2277-2279.
12. Masuda N, Ohya S. Cross-resistance to meropenem, cephems, and quinolones in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1847-1851.
13. Bermejo J y col. Factores de riesgo asociados con las infecciones debidas a *Klebsiella pneumoniae* resistentes a ceftazidima. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:72-76.
14. Strausbaugh LJ, Crossley KB, Nurse BA, Thrupp LD. Antimicrobial resistance in long-term-care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:129-140.
15. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 1991;91:72s-75s.
16. Meyer KS, Urban C, Eagen JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 1993; 119:353-358.
17. Wiener J, et al. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *JAMA* 1999;281:517-523.
18. Rahal JJ, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998;280:1233-1237.
19. Urban C, Go E, Mariano N, Berger BJ, et al. Effect of sulbactam on infections caused by imipenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus* biotype anitratus. *J Infect Dis* 1993;167:448-451.
20. Karas JA, Pillay DG, Muckart D. Treatment failure due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:203-204.
21. Lautenbach E, Strom BL, Bilker WB, Patel JB, et al. Epidemiological investigation of fluoroquinolone resistance in infections due to extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *CID* 2001;33:1288-1294.
22. Shahcheraghi F, Moezi H, Feizabadi MM. Distribution of TEM and SHV beta-lactamase genes among *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from patients in Tehran. *Med Sci Monit* 2007;13:247-250.
23. Tumbarello M, et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:498-504.
24. Garza-Gonzalez E, Mendoza Ibarra SI, Llaca-Díaz JM, Gonzalez GM. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae isolates at a tertiary care centre in Monterrey, Mexico. *J Medical Microbiol* 2011;60:84-90.
25. Muro S, et al. Risk factors associated with extended-spectrum-beta-lactamase-producing enterobacteriaceae nosocomial bloodstream infections in a tertiary care hospital: a clinical and molecular analysis. *Chemotherapy* 2012;58:217-224.



# Comparación individual de tres terapias antiamonio en el tratamiento de la encefalopatía hepática



Dávila-Sosa D<sup>1</sup>, Avilés-Rosas G<sup>1</sup>, Lozano-Nuevo JJ<sup>2</sup>, Vargas-Ayala G<sup>2</sup>, Rodríguez-López L<sup>2</sup>

## Resumen

**ANTECEDENTES:** la encefalopatía hepática es un cuadro clínico con gran variedad de trastornos neuropsicológicos en las áreas cognitiva, emocional, de la personalidad, actividad motora, de la memoria y conciencia, que puede evolucionar al coma. El tratamiento con lactulosa y metronidazol ha mejorado el pronóstico; sin embargo, existen pacientes con escasa respuesta a éste.

**OBJETIVO:** comparar la eficacia individual de distintas medidas antiamonio, aunadas al tratamiento de la causa desencadenante, como tratamiento de la encefalopatía hepática.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio experimental, comparativo, longitudinal, prospectivo, de diseño clínico controlado, aleatorizado y cegado. Se enlistaron 88 pacientes, que se distribuyeron al azar en tres grupos a comparar: grupo A, lactulosa (n=30); grupo B, metronidazol (n=29) y grupo C, L-ornitina-L-aspartato (n=29). Se determinó el grado de encefalopatía hepática y se tomó muestra de sangre venosa para medir las concentraciones de amonio; se inició tratamiento con lactulosa o metronidazol o Hepa-Merz<sup>®</sup>. Al egreso de los pacientes se determinó nuevamente el amonio en sangre venosa, así como el grado de encefalopatía.

**RESULTADOS:** la edad media de los pacientes fue de 51.3±10.3, 51.8±15.2 y 48.3±13.4 años en los grupo de lactulosa, metronidazol y Hepa-Merz<sup>®</sup>, respectivamente. Se obtuvo p=0.264 al comparar los grupos según el grado de encefalopatía hepática al ingreso y al egreso; además, se obtuvo p=0.207 al comparar los días de estancia hospitalaria. Por último, se compararon las cifras de amonio pre y postratamiento, donde se obtuvo p=0.028 en el grupo que recibió lactulosa y p=0.009 en el grupo que recibió Hepa-Merz<sup>®</sup>, sin encontrar significación para el grupo que recibió metronidazol (p=0.294).

**CONCLUSIONES:** el tratamiento con lactulosa y Hepa-Merz<sup>®</sup> disminuye de manera significativa la concentración de amonio en pacientes con encefalopatía hepática, sin encontrar diferencias en cuanto al alivio de la encefalopatía clínica durante los días de estancia intrahospitalaria.

**PALABRAS CLAVE:** encefalopatía hepática, antiamonio, lactulosa, Hepa-Merz<sup>®</sup>, estancia hospitalaria, tratamiento, eficacia.

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

<sup>2</sup> Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

Recibido: 29 de octubre 2015

Aceptado: marzo 2016

## Correspondencia

Dr. David Dávila Sosa  
Gabriel Mancera 22  
03100 Ciudad de México  
fosi\_301chivas19@msn.com

## Este artículo debe citarse como

Dávila-Sosa D, Avilés-Rosas G, Lozano-Nuevo JJ, Vargas-Ayala G, Rodríguez-López L. Comparación individual de tres terapias antiamonio en el tratamiento de la encefalopatía hepática. Med Int Méx. 2016 mayo;32(3):284-295.



Med Int Méx. 2016 May;32(3):284-295.

Italmex  
P H A R M A

## Individual comparison of three antiamonio therapies for treatment of hepatic encephalopathy.

Dávila-Sosa D<sup>1</sup>, Avilés-Rosas G<sup>1</sup>, Lozano-Nuevo JJ<sup>2</sup>, Vargas-Ayala G<sup>2</sup>, Rodríguez-López L<sup>2</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Hepatic encephalopathy is a clinical picture comprising a variety of neuropsychological disorders in cognitive and emotional areas, personality, motor activity, memory and consciousness, being able to progress to coma. Treatment with lactulose and metronidazole has improved the prognosis; however, there are patients with poor response to this therapy.

**OBJECTIVE:** To compare the effectiveness of different antiamonio therapies coupled to the therapeutic measures of the precipitating cause, such as treatment of hepatic encephalopathy.

**MATERIAL AND METHOD:** An experimental, comparative, longitudinal, prospective, controlled and blinded clinical trial. A total of 88 patients were randomized into three groups: group A lactulose (n=30) group B metronidazole (n=29) and group C LOLA (n=29); degree of hepatic encephalopathy was determined and venous blood sample was taken to measure ammonia levels, treatment was initiated based on lactulose or metronidazole or Hepa-Merz®. Ammonium was determined again and degree of encephalopathy was determined at hospital discharge.

**RESULTS:** The average age of the patients was 51.3±10.3, 51.8±15.2 and 48.3±13.4 years, respectively; p=0.264 when comparing the groups according to the degree of hepatic encephalopathy at admission and discharge was obtained. In addition, p=0.207 when comparing the length of hospital stay was obtained. Finally quantity ammonia was compared before and after treatment obtaining a p=0.028 in the lactulose group and p=0.009 in the Hepa-Merz® group, without finding significance for the metronidazole group (p=0.294).

**CONCLUSIONS:** Treatment with lactulose and Hepa-Merz® significantly reduces ammonia concentration in patients with hepatic encephalopathy, with no differences in terms of relief of hepatic encephalopathy or days of hospital stay.

**KEYWORDS:** hepatic encephalopathy; antiamonia; lactulose; Hepa-Merz®; hospital stay; treatment effectiveness

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

<sup>2</sup> Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.  
Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

### Correspondence

Dr. David Dávila Sosa  
Gabriel Mancera 22  
03100 Ciudad de México  
fosi\_301chivas19@msn.com



## ANTECEDENTES

El abuso de sustancias psicotrópicas constituye uno de los problemas de salud pública de nuestra época a nivel nacional e internacional. Ante este panorama, desde el inicio de la presente administración, el Gobierno Federal tiene como tarea toral, velar por la salud, el bienestar y la seguridad de la población del país. En el campo de la oferta se han desmantelado grupos que se dedicaban a la producción y venta de sustancias ilegales, se han logrado grandes decomisos de éstas y de sus precursores. Los casos que se detectan se refieren a los "Centros Nueva Vida" para su atención. En cuanto al control del consumo nocivo de alcohol se han propuesto reformas a la Ley General de Salud, mismas que están en estudio en la Cámara de Diputados, que regulará desde su producción hasta la venta de este producto, insitiendo en la prohibición de la oferta a menores de edad. Se ha apoyado el programa del alcoholímetro y, en general, todos los programas que limiten el consumo excesivo. El consumo de bebidas alcohólicas en nuestro país sigue siendo una práctica característica de la población masculina: 77% de los varones que habitan las zonas urbanas reportó haber bebido en los 12 meses previos; en tanto que esta conducta sólo se observó en 44% de las mujeres. Es también una práctica común entre los grupos más jóvenes de la población, que alcanza su punto máximo entre 30 y 39 años de edad y desciende después de los 50 años.

El alcoholismo es una enfermedad primaria y crónica en cuya aparición y manifestaciones clínicas influyen factores genéticos, psicosociales y ambientales; esta enfermedad es a menudo progresiva y fatal; se caracteriza por falta de control en el consumo (continuo o intermitente) de alcohol, la ingestión de licor a pesar de la preocupación por hacerlo y por sus consecuencias, así como por trastornos en el razonamiento, que a menudo llevan a una conducta de negación acerca del consumo real.

El alcohol se metaboliza fundamentalmente en el hígado y en muy pequeñas cantidades en otros tejidos. El hígado es el responsable de la eliminación de aproximadamente 75% del alcohol ingerido por una persona. La capacidad de extracción por el hígado se ha calculado en 0.87 a 2.29 mM/min; la extracción extrahepática de alcohol en el ser humano se considera alrededor de 0.4 mM/min; los productos finales del metabolismo del alcohol en el hígado son  $\text{CO}_2$  y agua.

El alcohol afecta al hígado de acuerdo con la dosis y la duración del consumo; el espectro del daño hepático relacionado con el alcohol varía: desde hepatomegalia asintomática hasta insuficiencia hepatocelular profunda e hipertensión portal. Existen por lo menos cinco manifestaciones histológicas de la enfermedad hepática por alcohol, que incluyen hígado graso, hepatitis aguda, hepatitis crónica, fibrosis hepática y cirrosis. La patología producida por el alcoholismo varía, según los factores genéticos y ambientales que pueden incidir directamente en su efecto tóxico; o indirectamente, a través de la modulación de su metabolismo y los mecanismos de daño. Entre los factores genéticos se ha identificado un papel patogénico en mutaciones en genes de la deshidrogenasa alcohólica. Entre los mecanismos de daño sobresalen las respuestas inflamatoria e inmunológica que producen deterioro de la función celular de manera directa por estrés oxidativo y la consecuente respuesta celular inflamatoria y activación de las células hepáticas no parenquimatosas; o indirecta, por activación de la endotoxinas y citocinas e inducción de la fibrogénesis.

El tratamiento de la enfermedad hepática por alcohol consiste en medidas generales y otras más específicas que dependen de las distintas etapas del padecimiento y que tienen fundamento en el entendimiento de los mecanismos que conducen a la evolución del daño del hígado. Incluyen, entre otras, medidas como la abstinencia, admi-





**Italmex**  
P H A R M A

nistración de baclofén, naltrexona, acamprosato y disulfiram. Los hábitos dietéticos y el estado nutricional son factores de riesgo importantes en el daño hepático; las deficiencias de micronutrientes pueden agravarlo y la obesidad parece ser un factor de riesgo independiente de enfermedad hepática por alcohol; sin embargo, no está claro si las consecuencias hepatotóxicas de la obesidad y la ingestión de etanol tienen un efecto aditivo o sinérgico. Los tratamientos específicos incluyen: corticoesteroides, probióticos, S-adenosilmetionina, polienilfosfatidilcolina, antioxidantes, pentoxifilina, terapias anticitocinas, infliximab y sistemas de asistencia extracorpórea hepática.

La encefalopatía hepática es un cuadro clínico que comprende gran variedad de trastornos neuropsicológicos, con manifestaciones en las áreas cognitiva, emocional, de la personalidad, de la actividad motora, de la memoria y de la conciencia, y puede evolucionar al coma. Aparece de manera episódica o continuada y se considera reversible, al menos en la mayor parte de sus manifestaciones. La causa central está en la afectación cerebral por productos de origen proteico, en su mayor parte procedentes de la digestión intestinal; los síntomas conforman un cuadro característico, aunque no patognomónico. Es una de las complicaciones mayores de la cirrosis hepática y su aparición supone la consideración de realizar un trasplante hepático; el amonio ha permanecido como el factor precipitante de la encefalopatía y el astrocito es la célula más afectada en la neuropatología de la afección.

De acuerdo con datos recientes, en el astrocito, la función sinérgica de la inflamación y la infección en la modulación de los efectos cerebrales del amonio han mostrado su relevancia y la disfunción astrocitaria es consecuencia no sólo de la toxicidad por amonio, sino también de la disfunción de los neutrófilos y el estrés oxidativo secundarios a la inflamación y la infección. Alre-

dedor de 28% de los pacientes con insuficiencia hepática crónica o cirrosis padece encefalopatía durante el transcurso de la enfermedad y en 84% es posible identificar alteraciones neuropsiquiátricas subclínicas o mínimas. La encefalopatía hepática ocurre como consecuencia de la exposición del cerebro a sustancias tóxicas por un fracaso en su eliminación hepática; el mecanismo fundamental es la llegada al cerebro de sustancias capaces de alterar su función. En el caso de la cirrosis hepática, el mecanismo es mixto: déficit de la capacidad de depuración por parte del hígado (en algunos casos agravado por episodios superpuestos: hepatitis víricas agudas, reactivación de infección vírica crónica, lesiones tóxicas) y que la sangre no pasa por el órgano debido a la circulación derivativa; esto puede ocurrir por lesión al parénquima hepático o por la existencia de derivaciones portosistémicas.

La encefalopatía hepática puede afectar a pacientes que no tienen cirrosis, pero sí conexiones portosistémicas quirúrgicas o espontáneas, así como consecuencia de la colocación de la derivación portosistémica intrahepática trasjugular y también en el caso de destrucción masiva del parénquima hepático (insuficiencia hepática aguda de cualquier causa), sin circulación colateral; en ambos casos, múltiples sustancias del territorio venoso portal alcanzan la circulación sistémica. En la actualidad se considera un trastorno multifactorial y no existe una teoría única que explique los hallazgos; la reversibilidad de la encefalopatía hepática y la ausencia de alteraciones morfológicas neuronales sugieren que se trata de un trastorno metabólico; los elementos fundamentales parecen ser las toxinas provenientes del intestino, que pasan a la circulación general; el papel central del amonio en el mecanismo de la encefalopatía hepática está fuera de debate.

La encefalopatía hepática, en sus formas aguda y crónica, se considera un problema osmótico debido a que es dominada por la existencia de



diversos grados de edema cerebral. El amonio es un osmolito, que se elimina vía la formación de glutamina, favorecida por la enzima glutamil sintetasa; de no metabolizarse por esta vía existirá elevación de amonio y glutamina en el astrocito. El edema de los astrocitos, aunque sea leve, por representar el mayor porcentaje de la masa celular intracraneana y por producir edema regional, favorece la hipertensión endocraneana y en la hepatitis fulminante la hiperamonemia explica el enclavamiento de la amígdala cerebelosa y del tallo cerebral. El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es una sustancia neuroinhibitoria, producida en el aparato gastrointestinal. En el sistema nervioso central, de 24 a 45% de todas las terminaciones nerviosas cerebrales son GABAérgicas; durante 20 años se ha postulado que la encefalopatía hepática es el resultado del incremento del tono GABAérgico en el cerebro; sin embargo, estudios experimentales han cambiado las percepciones relacionadas con la actividad de los receptores complejos del ácido gamma-aminobutírico en la cirrosis hepática. Cuando el ácido gamma-aminobutírico cruza la barrera hematoencefálica extrapermeable en pacientes con cirrosis, interactúa con receptores postsinápticos supersensibles. Los receptores del ácido gamma-aminobutírico, en asociación con receptores para benzodiazepinas y barbitúricos, regulan un canal selectivo del ion cloro. La unión del ácido gamma-aminobutírico a su receptor permite el ingreso de iones de cloro a la neurona postsináptica, lo que produce la generación de un potencial postsináptico inhibitorio.

El diagnóstico de encefalopatía hepática es clínico; los exámenes complementarios se utilizan para apoyar un diagnóstico dudoso, graduar de manera objetiva la encefalopatía y la respuesta al tratamiento, para detectar los pacientes con encefalopatía subclínica y en el diagnóstico diferencial. Los síntomas de la encefalopatía hepática son muy variables; prácticamente puede aparecer cualquier signo de los que provocan las enfermedades neurológicas o psiquiátricas.

Cualquier alteración relacionada con el comportamiento, la actividad motora o la conciencia debe hacer sospechar encefalopatía hepática en pacientes previamente diagnosticados con cirrosis hepática; en el caso de ausencia de antecedentes, esta enfermedad debe incluirse en los diagnósticos a confirmar. La encefalopatía hepática debe tratarse teniendo en consideración varios aspectos. Primero, el tratamiento de la encefalopatía en sí; segundo, buscar y corregir los factores precipitantes; tercero, el estudio y tratamiento de la enfermedad hepática de base.

El tratamiento de la encefalopatía hepática debe iniciarse lo antes posible y el objetivo principal del mismo es corregir los factores precipitantes y actuar directamente en los mecanismos fisiopatológicos implicados en su etiopatogenia. A pesar de que la encefalopatía hepática es un cuadro bien conocido en la práctica clínica y de que los médicos la han tratado desde hace muchos años, todavía no existe alguna evidencia definitiva acerca del efecto de la mayor parte de las medidas terapéuticas propuestas: ésta es la consecuencia de la falta de homogeneidad del estado de los pacientes en los que aparece la enfermedad y de los numerosos factores que pueden desencadenarla; algunos de ellos se identifican y corrigen con facilidad, mientras que otros corresponden a deficiencias establecidas con difícil modificación. Las escasas guías y recomendaciones acerca del tratamiento de la encefalopatía hepática han tenido pocas modificaciones en el último decenio, en comparación con las que tratan otras complicaciones de la cirrosis; esto se debe, sobre todo, a la dificultad de obtener estudios controlados fiables.

La comprobación de los signos clínicos de la encefalopatía hepática supone remitir al paciente a un centro hospitalario para tomar las medidas generales necesarias en los casos de alteraciones de la conciencia (procedimientos para mantener la vía aérea cuando sea necesario, sonda nasogástrica, etc.). La limpieza mediante enemas elimina



**Italmex**  
P H A R M A

parte del amoniaco presente en el colon y los sustratos que permiten su producción, lo que es particularmente efectivo si ha habido sangrado digestivo; este objetivo también se consigue con laxantes catárticos. Los disacáridos no absorbibles (lactulosa y lactitol) producen aceleración del tránsito, modificación de la flora y descenso del pH local, lo que inhibe la síntesis y la difusión del amoniaco. Acerca de la efectividad del tratamiento no existe información adecuada a causa de las pequeñas series incluidas en diversos estudios y en una revisión sistemática no se demostró un efecto beneficioso, aunque sí en la prevención de recidiva después de un episodio de encefalopatía hepática.

El tratamiento con antibióticos escasamente absorbibles empezó a prescribirse incluso antes que los disacáridos con la intención de destruir la flora proteolítica productora de amoniaco; sin embargo, la falta de evidencia acerca de su efectividad se debe a las mismas razones que en el caso de los disacáridos. Se ha prescrito neomicina o paramomicina (2-4 g/24 horas en 2-3 tomas) y metronidazol (250 mg/8-12 horas) por vía oral o por sonda nasogástrica y presumiblemente tienen efectividad similar y también la posibilidad de provocar efectos secundarios importantes. La administración de L-ornitina-L-aspartato ofrece sustancias precursoras para la síntesis de glutamina a las células perivenosas, que aporta aspartato, que luego se transforma en dicarboxilato; de esta manera puede acelerarse la detoxificación del amonio con la formación de glutamina a través de la glutamina sintetasa. L-ornitina-L-aspartato también acelera la detoxificación reversible (provisional) del amonio a través de la síntesis de glutamina en el hígado, en el encéfalo y en el tejido muscular.

La encefalopatía hepática es un problema importante de salud pública que ha crecido debido a las pocas políticas de control para la venta de bebidas etílicas, que es la principal causa de esta enfermedad. Los pacientes con etilismo crónico

y daño hepático padecen esta complicación con frecuencia y aún no se cuenta con el tratamiento médico de elección. La encefalopatía hepática es una complicación aguda y crónica muy frecuente en pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática con clasificación B o C de Child-Pugh. El arsenal de tratamiento que se tiene contra la enfermedad es muy grande, con diferentes mecanismos de acción, pero con un solo propósito: disminuir las concentraciones de amonio en la sangre; sin embargo, no existen estudios controlados que demuestren la efectividad de cada uno de manera aislada. Este trabajo tiene como objetivo demostrar que cada uno de los tratamientos por sí solo, aunado al de la causa desencadenante, puede disminuir el grado de encefalopatía hepática, así como las concentraciones de amonio en sangre venosa; además de comparar la eficacia individual de distintas medidas antiamonio, aunada al tratamiento de la causa desencadenante, como tratamiento de la encefalopatía hepática.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio experimental, comparativo, longitudinal, prospectivo, de diseño clínico controlado, aleatorizado y cegado, en el que participaron 88 pacientes hospitalizados con diagnóstico de encefalopatía hepática del servicio de Medicina Interna de los hospitales Ticomán y Xoco. Se determinó el grado de la enfermedad en términos clínicos mediante la escala de graduación de West Haven para encefalopatía hepática. Se realizó toma de muestra de sangre venosa para medir las concentraciones de amonio, previo al inicio del tratamiento. Luego, a cada paciente se le asignó de manera aleatoria y cegada un tratamiento antiamonio, aunado al tratamiento de la causa que desencadenó la encefalopatía hepática, con lactulosa, metronidazol o L-ornitina-L-aspartato, sin importar la vía de administración o la dosis señalada. Al término del tratamiento, y previo al egreso de los pacientes, se realizó toma de muestra de sangre venosa y de nuevo la medición



de las concentraciones de amonio para hacer la comparación entre ellas. También se efectuó la evaluación clínica del grado de encefalopatía al egreso, así como la comparación del grado de encefalopatía al ingreso y egreso en cada grupo y los días de estancia hospitalaria en cada grupo. Se realizó el cálculo de la muestra para determinar el número de participantes a comparar en cada grupo, mediante la fórmula para comparación de medias. Se obtuvo una muestra total de 60 pacientes,  $n=20$  por cada grupo a comparar, y a cada participante se le dio a firmar consentimiento informado. Este estudio se realizó con base en las normas bioéticas de la declaración de Helsinki y se mandó a revisión por el comité de ética del Hospital General Xoco.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de insuficiencia hepática de causa etílica, clasificación B o C en la escala Child-Pugh; pacientes con diagnóstico de encefalopatía hepática grado II a IV según la clasificación de West Haven a su ingreso hospitalario y pacientes que firmaron consentimiento informado, o en su defecto, algún familiar responsable que firmara el consentimiento informado; y los criterios de no inclusión fueron: pacientes con encefalopatía metabólica de causa no hepática, pacientes con encefalopatía urémica, pacientes con enfermedad renal crónica, pacientes con síndrome hepatorenal de cualquier grado, pacientes que abandonaron el tratamiento. Y los criterios de eliminación fueron: paciente, o en su caso un familiar, que no aceptó el tratamiento desde un inicio; paciente, o en su caso un familiar, que no firmó el consentimiento informado.

### Análisis estadístico

Se usó la prueba de  $\chi^2$  para las variables cualitativas, en el caso de la encefalopatía hepática; se realizó la prueba de ANOVA para la comparación de medias, en el caso de los días de estancia hospitalaria de cada grupo a comparar, que reportó el

resultado en media, así como sus respectivos intervalos de confianza; por último se realizó la prueba de Wilcoxon para comparar las concentraciones de amonio pre y postratamiento antiamonio. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p$  menor de 0.05. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS en su versión 20.

### Cálculo de la muestra

Tamaño muestral para la comparación de dos medias

donde

$$n = \frac{2(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 s^2}{d^2}$$

$n$  son los individuos necesarios en cada una de las muestras;

$z_{\alpha}$  es el valor  $z_{\alpha}$  correspondiente al riesgo deseado;

$z_{\beta}$  es el valor  $z_{\beta}$  correspondiente al riesgo deseado;

$s^2$  es la variancia de la variable cuantitativa que tiene el grupo control o de referencia;

$d$  es el valor mínimo de la diferencia que se desea detectar (datos cuantitativos).

Si sustituimos la fórmula:

$$n = (2)(1.96 + 0.84)^2 (10) / (3)^2$$

Tamaño de la muestra: 17.4 pacientes por cada grupo. Se incluyeron 20 pacientes en cada grupo.

### RESULTADOS

En este estudio participaron 88 pacientes; la mayoría fue del género masculino (69%). El promedio de edad de la población en general fue de  $50.5 \pm 13$  años (Cuadro 1).



La mayoría de los pacientes tuvo insuficiencia hepática Child C, con 59 casos (Figura 1), seguidos por pacientes con Child B, con 29 casos, y ningún caso de Child A. En la Figura 2 se observa que la mayoría de los pacientes tuvo grado 2 de encefalopatía hepática, con 33 casos, seguidos por el grado 3, con 30 casos. En la Figura 3 se aprecia la proporción de las causas que favorecieron la aparición de la encefalopatía hepática en la población de estudio. Se encontró como causa de mayor prevalencia la infección de las vías urinarias, con 39%, seguida por el sangrado del tubo digestivo alto, con 24%, y en tercer lugar, la hepatitis alcohólica, con 8%.

En el Cuadro 2 se muestra la comparación de las características clínicas de base en los grupos de tratamiento. Los valores de p demuestran que los tres grupos fueron homogéneos. Con la prueba de  $\chi^2$  se determinó la asociación entre los grupos de

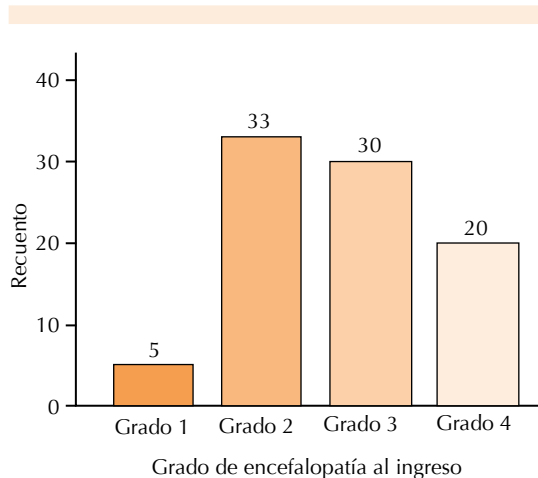


Figura 2. Grado de encefalopatía en la población de estudio.

Cuadro 1. Edad de los pacientes

|                        | n  | Media | Desviación típica |
|------------------------|----|-------|-------------------|
| Edad                   | 88 | 50.52 | 13.074            |
| N válido (según lista) | 88 |       |                   |

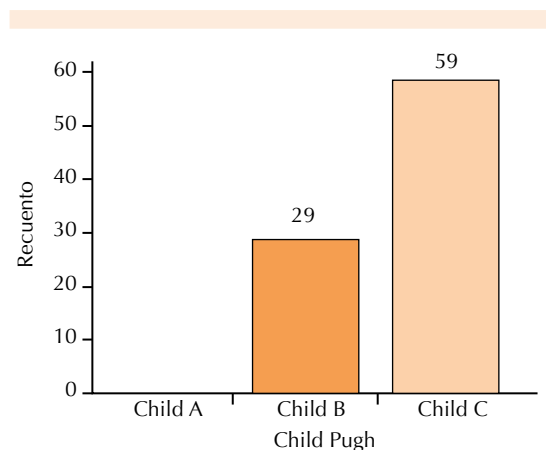


Figura 1. Grado de insuficiencia hepática en la población de estudio.

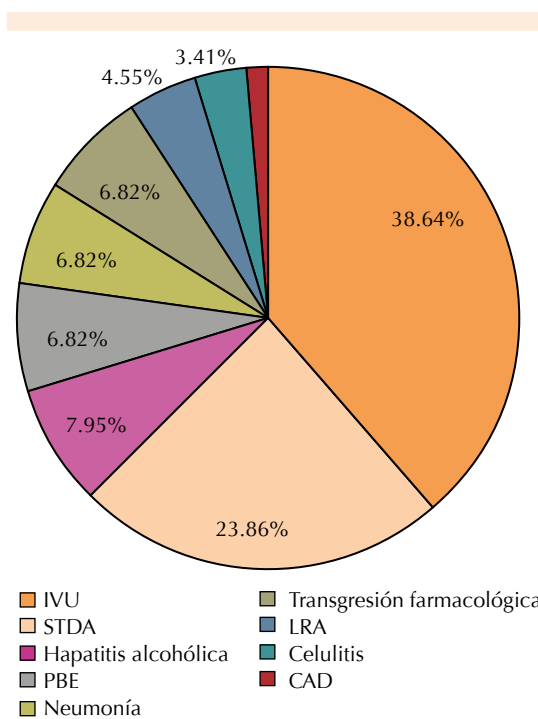


Figura 3. Proporción de la causa desencadenante en la población de estudio. IVU: infección de las vías urinarias; STDA: sangrado del tubo digestivo alto; PBE: peritonitis bacteriana; LRA: lesión renal aguda; CAD: cetoacidosis diabética.



tratamiento y la curación de los pacientes, entendida ésta como la disminución del grado de encefalopatía hepática al momento del egreso, en comparación con el grado de la enfermedad al ingreso de cada paciente. El mayor porcentaje de alivio lo obtuvo el grupo tratado con L-ornitina-L-aspartato, con 72%, seguido por el grupo con lactulosa, con 63%, sin encontrarse significación estadística ( $p=0.264$ ).

Se realizó la comparación de medias de los días de estancia hospitalaria entre los tres grupos de tratamiento, mediante la prueba ANOVA, con sus respectivos intervalos de confianza (Cuadro 3). El grupo con L-ornitina-L-aspartato tuvo la media menor, con  $7.59 \pm 2.2$  días, sin encontrarse significación estadística ( $p=0.207$ ).

Se realizó la comparación de medias del descenso de amonio en cada grupo y aunque hay diferencias numéricas, deben observarse las desviaciones estándar (Cuadro 4), que son muy amplias y nos impiden identificar alguna diferencia estadísticamente significativa, con  $p=.919$ .

Se realizó la comparación de medias para las muestras relacionadas de las concentraciones séricas de amonio pretratamiento vs postratamiento de cada grupo. Para esta comparación se utilizó la prueba de Wilcoxon, en la que se obtuvo  $p=0.028$  en el grupo de lactulosa,  $p=0.294$  en el grupo metronidazol y  $p=0.009$  en el grupo de L-ornitina-L-aspartato.

**Cuadro 2.** Comparación de las características clínicas de base en los grupos de pacientes

|  | Lactulosa<br>n=30 | Metronidazol<br>n= 29 | L-ornitina-L-aspartato<br>n=29 | p    |
|--|-------------------|-----------------------|--------------------------------|------|
| Edad (media $\pm$ desviación estándar)             | 51.3 $\pm$ 10.3   | 51.8 $\pm$ 15.2       | 48.3 $\pm$ 13.4                | .549 |
| Amonio pretratamiento ( $\pm$ desviación estándar) | 217.8 $\pm$ 172.6 | 209.7 $\pm$ 150.3     | 180.9 $\pm$ 136.9              | .631 |
| Género   |                   |                       |                                |      |
| Mujer  | 10                | 8                     | 9                              | .891 |
| Hombre   | 20                | 21                    | 20                             |      |
| Origen   |                   |                       |                                |      |
| Infección de las vías urinarias                    | 11                | 12                    | 11                             |      |
| Sangrado del tubo digestivo alto                   | 9                 | 5                     | 7                              |      |
| Trasgresión farmacológica                          | 2                 | 0                     | 4                              |      |
| Hepatitis alcohólica                               | 1                 | 4                     | 2                              | .475 |
| Neumonía   | 4                 | 1                     | 1                              |      |
| Cetoacidosis diabética                             | 0                 | 1                     | 0                              |      |
| Celulitis  | 1                 | 1                     | 1                              |      |
| Peritonitis bacteriana                             | 2                 | 2                     | 2                              |      |
| Lesión renal aguda                                 | 0                 | 3                     | 1                              |      |
| Child-Pugh   |                   |                       |                                |      |
| A  | 0                 | 0                     | 0                              | .171 |
| B  | 6                 | 11                    | 12                             |      |
| C  | 24                | 18                    | 17                             |      |
| Encefalopatía de ingreso                           |                   |                       |                                |      |
| Grado 1  | 3                 | 2                     | 0                              | .565 |
| Grado 2  | 10                | 13                    | 10                             |      |
| Grado 3  | 11                | 7                     | 12                             |      |
| Grado 4  | 6                 | 7                     | 7                              |      |

**Cuadro 3.** Días de hospitalización por grupos de pacientes

|              | N  | Media | Desviación típica | Error típico | Intervalo de confianza para la media a 95% |                 | Mínimo | Máximo |
|--------------|----|-------|-------------------|--------------|--|-----------------|--------|--------|
|              |    |       |                   |              | Límite inferior                            | Límite superior |        |        |
| Lactulosa    | 30 | 10.87 | 10.431            | 1.904        | 6.97                                       | 14.76           | 3      | 57     |
| Metronidazol | 29 | 9.90  | 6.327             | 1.175        | 7.49                                       | 12.30           | 5      | 28     |
| Hepa-Merz®   | 29 | 7.59  | 2.260             | .420         | 6.73                                       | 8.45            | 3      | 13     |
| Total        | 88 | 9.47  | 7.260             | .774         | 7.93                                       | 11              | 3      | 57     |

**Cuadro 4.** Descenso de las concentraciones de amonio en los grupos de pacientes

|              | N  | Media   | Desviación típica | Error típico | Intervalo de confianza para la media a 95% |                 | Mínimo | Máximo |
|--------------|----|---------|-------------------|--------------|--|-----------------|--------|--------|
|              |    |         |                   |              | Límite inferior                            | Límite superior |        |        |
| Lactulosa    | 30 | 36.4900 | 62.93561          | 11.49042     | 12.9895                                    | 59.9905         | .00    | 316.60 |
| Metronidazol | 29 | 29.3207 | 51.08321          | 9.48591      | 9.8897                                     | 48.7517         | .00    | 238.70 |
| Hepa-Merz®   | 29 | 33.2345 | 83.46485          | 15.49903     | 1.4862                                     | 64.9828         | .00    | 437.10 |
| Total        | 88 | 33.0545 | 66.41472          | 7.07983      | 18.9826                                    | 47.1265         | .00    | 437.10 |

## DISCUSIÓN

Este estudio aborda un tema muy relevante en nuestro medio, debido a la alta prevalencia de la encefalopatía hepática y sus potenciales consecuencias, secundarias a la venta y consumo de bebidas alcohólicas. Es fundamental establecer un tratamiento eficaz, seguro y accesible para disminuir la morbilidad y mortalidad de esta afección, que incluya un estricto seguimiento de los pacientes durante su estancia hospitalaria para evitar complicaciones y, además, un seguimiento extrahospitalario que permita saber si realmente el tratamiento es eficaz, pero, sobre todo, si el paciente lleva un estricto apego al mismo.

Los resultados de nuestro estudio indican que numéricamente, el grupo tratado con L-ornitina-L-aspartato obtuvo el mayor porcentaje (72%) de curación de la encefalopatía hepática, seguido por el grupo de lactulosa (63%), pero sin alcanzar significación estadística.

En cuanto a los días de estancia intrahospitalaria, el grupo de tratamiento con menor promedio fue el grupo de L-ornitina-L-aspartato (7.5 días), seguido por el de metronidazol (9.9 días) y en tercer lugar el grupo que recibió lactulosa (10.8 días), sin alcanzar significación. En estudios retrospectivos se menciona que la media de estancia hospitalaria en pacientes con encefalopatía hepática es de 10 días, lo que nos lleva al cuestionamiento de que varios de los pacientes que se incluyeron en nuestro protocolo sobrepasaron la media e incluso tuvieron estancias hospitalarias prolongadas; por esto entramos a la discusión de si el tratamiento realmente es efectivo o existen otros factores que influyen en la estancia prolongada de los pacientes.

Estas diferencias numéricas pueden estar en relación con los resultados de la disminución de la concentración de amonio; el grupo que recibió L-ornitina-L-aspartato tuvo la mayor disminución de las concentraciones de amonio



de manera significativa ( $p$  menor de .01). El grupo que recibió lactulosa también tuvo un descenso significativo ( $p$  menor de .05) de las mismas concentraciones. Llamó nuestra atención que el grupo de tratamiento con metronidazol tuvo el menor porcentaje de mejoría, pero no alcanzó disminución significativa en las concentraciones de amonio.

Otro punto importante de discusión es la vía de administración del tratamiento antiamonio. Algunos estudios retrospectivos comentan que la administración oral tiene ventajas en cuanto a absorción, biodisponibilidad y tiempo de acción más temprana que la administración intravenosa; sin embargo, no está establecido como regla que la administración oral o intravenosa del tratamiento antiamonio cure los síntomas de encefalopatía hepática, que disminuya las concentraciones de amonio y, a su vez, reduzca los días de estancia hospitalaria. Nuestro estudio no abordó como variable la administración del medicamento, que quizás pueda abrir camino a nuevos diseños experimentales para conocer realmente la farmacocinética y la farmacodinamia de los tratamientos antiamonio y, sobre todo, determinar su significación en la morbilidad y mortalidad intra y extrahospitalarias de los pacientes con encefalopatía hepática.

Estos resultados sugieren que el tratamiento más eficaz de la encefalopatía hepática en nuestra población de estudio fue Hepa-Merz<sup>®</sup>, seguido por la lactulosa, y que al aumentar el tamaño de la muestra en estudios posteriores, se detectarán las diferencias significativas no identificadas en nuestro estudio.

## CONCLUSIONES

En los tres grupos de tratamiento, la mayoría de los pacientes se curó; sin embargo, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre alguno de los grupos de tratamiento y el

alivio de la encefalopatía hepática con valor de  $p$  mayor de .05.

Se compararon los días de estancia hospitalaria entre los tres grupos de tratamiento, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa, con valor de  $p$  mayor de .05. Se encontró disminución de la concentración de amonio después del tratamiento en los tres grupos, pero sólo de manera estadísticamente significativa en el grupo que recibió lactulosa ( $p$  menor de .05) y en el grupo que recibió L-ornitina-L-aspartato ( $p$  menor de .01); no así en el grupo que recibió metronidazol ( $p$  mayor de .05).

Concluimos que el tratamiento de lactulosa y L-ornitina-L-aspartato disminuye de manera significativa la concentración de amonio en pacientes con encefalopatía hepática, aunado al tratamiento de la causa desencadenante de la misma, sin encontrar diferencias significativas en cuanto a la curación de la enfermedad ni en los días de estancia intrahospitalaria entre los tres grupos de tratamiento.

A pesar de esta disminución significativa de amonio en los grupos de lactulosa y L-ornitina-L-aspartato, no hubo diferencia significativa en el descenso de amonio al realizar la comparación simultánea de los tres grupos.

Deben realizarse nuevos estudios idealmente multicéntricos, con mayor tamaño de muestra, que contemplen las posibles variables de confusión que permitan realizar análisis multivariados para establecer con mayor precisión la eficacia de los tratamientos antiamonio para el control y remisión de la encefalopatía hepática. Además, deben realizarse estudios que contemplen la vía de administración del tratamiento antiamonio y su repercusión en la morbilidad y mortalidad intra y extrahospitalarias; asimismo, es importante realizar estudios de seguimiento a un determinado tiempo para establecer qué factores





**Italmex**  
P H A R M A

extrahospitalarios influyen en el empeoramiento de la encefalopatía hepática, toda vez que el paciente ha padecido un episodio inicial y si existen variables que puedan medirse y que ayudarían a crear pautas o guías de diagnóstico temprano y tratamiento preventivo. También será importante realizar estudios acerca de la encefalopatía hepática mínima, una nueva manera de clasificar esta enfermedad, y si existen factores asociados, con especial insistencia en los factores neuropsiquiátricos y su diagnóstico temprano como una forma de prevención de las complicaciones de la encefalopatía hepática.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abdo-Francis JM, Pérez-Hernández JL, Hinojosa-Ruiz A, Hernández-Vásquez JR. Disminución de la estancia hospitalaria con el uso de L-ornitina L-aspartato (LOLA) en pacientes con encefalopatía hepática. *Rev Gastroenterol Mex* 2010;2:135-141.
2. Poo JL, Góngora J, Sánchez-Avila F, Aguilar-Castillo S, et al. Efficacy of oral L-ornithine-L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. Results of a randomized, lactulose-controlled study. *Ann Hepatol* 2006;5:281-288.
3. Kershenobich D. Alcohol y alcoholismo: definiciones actuales, mecanismos de daño y tratamiento clínico. *Rev Gastroenterol Mex* 2010;75:177-178.
4. Tan HH, Virmani S, Martin P. Controversies in the management of alcoholic liver disease. *Mt Sinai J Med* 2009;76:484-498.
5. Heidelbaugh JJ, Sherbondy M. Cirrhosis and chronic liver failure. Part II: Complications and treatment. *Am Fam Physician* 2006;74:765-74, 779.
6. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1043-1050.
7. Bajaj BS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:537-547.
8. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy—an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:739-747.
9. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071-1081.
10. Abdo Francis JM, Pérez-Hernández JL, Hinojosa-Ruiz A, Hernández-Vásquez JR. Disminución de la estancia hospitalaria con el uso de L-ornitina L-aspartato (LOLA) en pacientes con encefalopatía hepática. *Rev Gastroenterol Mex* 2010;75:135-141.
11. Gavilanes A, Cedeño R, Carló M. Eficacia de la terapia combinada lactulosa/l-ornitina- l-aspartato vs lactulosa en encefalopatía hepática hiperamonémica: estudio retrospectivo en el hospital “Luis Vernaza”, Guayaquil, Ecuador. Enero 2006 a diciembre 2010. *Rev Med FCM-UCSG* 2010;16:257-265.
12. Riggio O, Ridola L, Pasquele C. Hepatic encephalopathy therapy: an overview. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2010;1:54-63.
13. Aguilar-Reina J. Encefalopatía hepática *Medicine* 2012;11:652-659.
14. Bismuth M, Funakoshia N, Cadranell JF, Blanc P. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to therapeutic management. *European J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:8-22.



## Disfunción endotelial evaluada a través de fotopletismografía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Castillo-Martínez L<sup>1</sup>, Ortiz-Suárez G<sup>1</sup>, Montañez-Orozco A<sup>1</sup>, Orea-Tejeda A<sup>1</sup>, Keirns-Davis C<sup>2</sup>, Dávila-Radilla F<sup>1</sup>, Alcalá-Dávila E<sup>1</sup>, Kauffman-Ortega E<sup>1</sup>, Infante-Vázquez O<sup>3</sup>, Martínez Memije R<sup>3</sup>



### Resumen

**ANTECEDENTES:** la diabetes mellitus reduce la expectativa de vida una tercera parte, principalmente debido a que la enfermedad cardiovascular y la disfunción endotelial son de las primeras manifestaciones de la enfermedad vascular. La fotopletismografía es una técnica no invasiva que evalúa la función endotelial basada en la emisión de luz infrarroja sobre la piel.

**OBJETIVO:** evaluar la función endotelial por fotopletismografía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin evidencia de enfermedad vascular.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio transversal efectuado en pacientes con y sin diabetes mellitus en el que se evaluó la función endotelial utilizando la curva fotopletismográfica, considerando la forma de la curva y el tiempo de máxima de amplitud/tiempo total de duración de la misma (TAM/TT) antes y después de isquemia inducida por obstrucción arterial.

**RESULTADOS:** en 174 sujetos estudiados se encontró mayor índice TAM/TT basal en los diabéticos después de ajustar por edad, hipertensión arterial, dislipidemia e hipotiroidismo. El porcentaje de cambio en la amplitud de la curva en el periodo posisquemia comparado con el basal fue menor en los diabéticos ( $p=0.030$ ). Los pacientes con diabetes, con o sin disfunción endotelial tuvieron concentraciones comparables de HbA1c, pero los diabéticos con disfunción endotelial tuvieron menores concentraciones séricas de C-HDL ( $p=0.05$ ).

**CONCLUSIONES:** en los pacientes con diabetes mellitus la disfunción endotelial fue mayor, aunque el control de ésta no influyó en la existencia de disfunción endotelial, se asoció con menor C-HDL.

**PALABRAS CLAVE:** disfunción endotelial, fotopletismografía, diabetes mellitus tipo 2.

<sup>1</sup> Clínica de Insuficiencia Cardiaca, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Massachusetts General Hospital, Interpreter Services, Boston, MA, Estados Unidos.

<sup>3</sup> Departamento de Instrumentación, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México.

Recibido: 26 de noviembre 2015

Aceptado: abril 2016

### Correspondencia

Dr. Arturo Orea Tejeda  
Providencia 1218-A 402  
03100 Ciudad de México  
oreatart@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Castillo-Martínez L, Ortiz-Suárez G, Montañez-Orozco A, Orea-Tejeda A y col. Disfunción endotelial evaluada a través de fotopletismografía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Med Int Méx. 2016 mayo;32(3):296-306.



Med Int Méx. 2016 May;32(3):296-306.

## Endothelial dysfunction assessed by photoplethysmography in patients with diabetes mellitus type 2.



Castillo-Martínez L<sup>1</sup>, Ortiz-Suárez G<sup>1</sup>, Montañez-Orozco A<sup>1</sup>, Orea-Tejeda A<sup>1</sup>, Keirns-Davis C<sup>2</sup>, Dávila-Radilla F<sup>1</sup>, Alcalá-Dávila E<sup>1</sup>, Kauffman-Ortega E<sup>1</sup>, Infante-Vázquez O<sup>3</sup>, Martínez Memije R<sup>3</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Diabetes mellitus (DM) reduces life expectancy by a third, principally because of cardiovascular disease and endothelial dysfunction are considered the first manifestations of vascular disease. Photoplethysmography is a non-invasive technique to evaluate endothelial dysfunction based on the emission of infra-red light on the skin.

**OBJECTIVE:** To evaluate endothelial function by photoplethysmography in patients with type 2 DM without evidence of vascular disease.

**MATERIAL AND METHOD:** A cross-sectional study of patients with and without DM was undertaken. Endothelial function was evaluated using photoplethysmographic waves taking into consideration the shape of the curve and time of maximum amplitude/total time of the curve (TMA/TT) before and after ischemia induced by arterial obstruction.

**RESULTS:** In 174 subjects included, a greater basal TMA/TT index was found in diabetics, even after adjusting for age, hypertension, dyslipidemia and hypothyroidism. The percentage of change in amplitude post-ischemia compared to basal value was diminished in diabetics ( $p=0.030$ ). Persons with diabetes, with and without endothelial dysfunction, had comparable HbA1c concentrations; but diabetics with endothelial dysfunction had lower serum concentration of HDL-C ( $p=0.05$ ).

**CONCLUSIONS:** More endothelial dysfunction was found in patients with diabetes. While the control of diabetes did not influence endothelial dysfunction, it was associated with lower HDL cholesterol.

**KEYWORDS:** endothelial dysfunction; photoplethysmography; diabetes mellitus type 2

<sup>1</sup> Clínica de Insuficiencia Cardiaca, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Massachusetts General Hospital, Interpreter Services, Boston, MA, Estados Unidos.

<sup>3</sup> Departamento de Instrumentación, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México.

### Correspondence

Dr. Arturo Orea Tejeda  
Providencia 1218-A 402  
03100 Ciudad de México  
oreart@gmail.com

### ANTECEDENTES

Las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa prevenible de muerte en el mundo y los esfuerzos para la detección temprana de

enfermedad vascular podrían contribuir a reducir la morbilidad y mortalidad de estos pacientes.<sup>1</sup>

La diabetes mellitus tipo 2 incluye un grupo de alteraciones metabólicas con hiperglucemia



atribuible a un déficit en la secreción de insulina, un defecto en su actividad metabólica o ambos. La diabetes mellitus tipo 2 se asocia con complicaciones microvasculares crónicas, complicaciones neuropáticas o ambas. La expectativa de vida de los pacientes diabéticos disminuye una tercera parte y los que padecen complicaciones crónicas tienen doble riesgo de muerte respecto a la población general.<sup>2,3</sup>

Las células endoteliales a través de cambios físicos y químicos inducen cambios con una respuesta anormal vascular a adaptaciones funcionales. Esto es resultado de un proceso de expresión genética y la síntesis de proteínas altamente regulables. Esta capacidad adaptativa otorga a las células endoteliales un papel clave en la regulación de la homeostasia vascular.<sup>4</sup>

Algunos estudios demuestran la relación entre la variante del gen PIA2 y mayor incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores, peor pronóstico y mayor incidencia de muerte súbita, infarto de miocardio y eventos nuevos de revascularización miocárdica. Asimismo, en pacientes hipertensos con eventos cerebrovasculares, la presencia de alelos del gen PIA2 se asoció con un riesgo 4.1 veces mayor de padecer un evento cerebrovascular, más que isquemia cerebral transitoria.<sup>5</sup>

La disfunción endotelial se considera un desequilibrio entre la biodisponibilidad de sustancias vasoactivas que produce el endotelio y que pueden favorecer inflamación, vasoconstricción, aumento de la permeabilidad vascular, lo que a su vez induce aterosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis. Los factores de riesgo (hipercolesterolemia o disminución de lipoproteínas de baja densidad [C-LDL], tabaquismo, diabetes, hipertensión) y otros factores emergentes (radicales libres de oxígeno, hiperhomocisteinemia, infecciones, deficiencias de estrógenos) contribuyen a la disfunción endotelial.<sup>3,5,6</sup>

Una de las herramientas diagnósticas más simples para la evaluación no invasiva de la función endotelial es la fotopletismografía, método fotométrico que se basa en las propiedades ópticas de los tejidos y la sangre en un área seleccionada de la piel; su exactitud ha mejorado con las nuevas tecnologías digitales. En esta técnica una luz infrarroja es dirigida a la piel; la cantidad de luz absorbida dependerá del volumen de sangre de los vasos en el área de exposición; en consecuencia, una parte de la luz reflejada corresponderá a las variaciones en el volumen de sangre y éste puede medirse. Sin embargo, es importante considerar que sólo son posibles medidas relativas; es decir, se evalúan cambios, pero no en valores absolutos.<sup>7,8</sup>

En 2007, Aldama-Figueroa y colaboradores describieron la curva fotopletismográfica como el tiempo de transmisión desde el pie de ascenso del volumen sistólico pico hasta el final de descenso del mismo, correspondientes a la longitud de la sístole y la diástole. Además, evalúa el tiempo de máximo ascenso de la curva, que en sujetos sanos se logra en 30% del tiempo de duración total de la curva pletismográfica. En consecuencia, la señal de la curva es asimétrica, con un tiempo de ascenso mucho más corto que de caída. Este tipo de curva se describió como normal.<sup>8</sup>

En 2005, Manfredi y su grupo cuantificaron la vasodilatación por la medición del porcentaje de flujo (VDMF%). Identificaron la existencia de disfunción endotelial cuando el porcentaje de cambio de la VDMF fue menor de 10 y severa cuando fue menor de 5. En un grupo de pacientes ambulatorios de prevención primaria, la prevalencia de disfunción endotelial fue de 66% y se asoció con aumento de la relación íntima-media de la carótida.<sup>9</sup>

En pacientes con diabetes mellitus, Gargiulo y su grupo encontraron que el índice de hiperemia reactiva después de isquemia fue menor que el



encontrado en pacientes sin diabetes mellitus ( $1.69 \pm 0.388$  vs  $1.84 \pm 0.44$ ;  $p=0.019$ ). También observaron que los diabéticos con enfermedad coronaria se asociaron con disfunción endotelial, pero la disfunción endotelial de diabéticos sin enfermedad arterial coronaria fue comparable con la de sujetos con enfermedad coronaria sin diabetes mellitus.<sup>10</sup>

Este estudio tuvo como objetivo identificar alteraciones tempranas de la función endotelial a través de fotopleletismografía en pacientes con diabetes mellitus comparados con sujetos sin diabetes.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal de una población de pacientes externos con diabetes mellitus tipo 2 asistentes a la Clínica de Diabetes (grupo de estudio) y pacientes del servicio de Medicina Interna sin diabetes (grupo control) del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, entre octubre de 2012 y mayo de 2013. Los pacientes recibieron tratamiento de las comorbilidades asociadas y de la diabetes (hipoglucemiantes orales, insulina o ambos).

*Criterios de exclusión:* participación en otro protocolo de investigación, diabetes tipo 1 o causada por pancreatitis, enfermedad hepática avanzada, embarazo, tratamiento o estimulación con óxido nítrico, enfermedad tiroidea descontrolada, micro o macroangiopatía conocidas, antecedente de infarto agudo de miocardio, enfermedad maligna o tratamiento oncológico o arritmia cardíaca que impidiera la interpretación del estudio.

En los pacientes que voluntariamente firmaron su consentimiento informado se realizó la fotopleletismografía en la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del mismo instituto.

Con el paciente sentado, se registró el trazo basal de la curva fotopleletismográfica de 30 segundos de duración. De manera subsiguiente se indujo una fase de isquemia utilizando un brazalete de presión arterial insuflado 30 mmHg por encima de la presión sistólica durante cinco minutos. Una nueva curva fotopleletismográfica se registró durante 120 segundos inmediatamente después de desinflar el brazalete (fase de posisquemia); la onda de pulso se analizó en intervalos de 30 segundos y se comparó con la del registro basal. Se obtuvieron las siguientes variables:<sup>11</sup> índice de tiempo de máxima amplitud/tiempo total de la curva (TAM/TT); éste es el intervalo desde el inicio de la onda fotopleletismográfica al máximo pico sistólico (TAM) y la duración total de la curva (TT); con ellos se obtuvieron los índices TAM/TT basales y posisquemia.<sup>11</sup>

Las mediciones de la amplitud del pico sistólico de la curva fotopleletismográfica y el porcentaje de cambio en la amplitud de la misma se calcularon a los 30, 60, 90 y 120 segundos posisquemia.<sup>9</sup>

Se consideró disfunción endotelial si la onda posisquémica no aumentó al menos 10% respecto al valor basal.

Se utilizó un fotopleletismógrafo diseñado en el Departamento de Instrumentación del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez con dos diodos emisores de luz, uno rojo de 665 nm y otro infrarrojo de 940 nm, con el propósito de atenuar el efecto de las diferencias de absorción entre oxi y desoxihemoglobina.

## Análisis estadístico

Los datos se presentan como frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas y como media  $\pm$  desviación estándar o mediana y percentiles (25, 75), según la distribución simétrica o asimétrica de los datos. Para la comparación de datos entre dos grupos de variables se utilizaron



las pruebas de t de Student o U de Mann-Whitney cuando la distribución de los datos fue normal o anormal, respectivamente. Las variables cuantitativas se analizaron por  $\chi^2$ . Se utilizó Anova para el análisis de mediciones repetidas del porcentaje de cambio en el tiempo de amplitud respecto a la basal. Un valor de p menor o igual a 0.005 se consideró significativo. Todos los análisis se realizaron con el programa SPSS de Mac OS X, versión 21.0.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación Biomédica en Humanos del Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán.

### RESULTADOS

Se incluyeron 174 pacientes; 69% ellos eran mujeres. El promedio de edad del grupo con diabetes mellitus tipo 2 fue menor que en los controles. El antecedente de hipertensión arterial, el índice cintura-cadera y el consumo de alcohol y tabaco

fueron significativamente mayores en los pacientes con diabetes mellitus (Cuadro 1).

El Cuadro 2 muestra el tratamiento que recibían. En los diabéticos fue mayor la administración de beta-bloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. De ellos, 83% recibía hipoglucemiantes tipo biguanida y 21%, sulfoniluras. De los pacientes que recibían insulina, ésta era de acción intermedia en 48%.

En lo que se refiere a las variables de la química sanguínea (Cuadro 3), como era de esperarse, los diabéticos tuvieron mayor glucosa en ayunas y HbA1c que los controles. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de lípidos séricos.

En lo relativo a los hallazgos fotopletismográficos, la escasa amplitud de la curva en los diabéticos fue llamativa, aun cuando la diferencia sólo se aproximó a ser estadísticamente significativa. El tiempo total de la curva también fue menor con

**Cuadro 1.** Características generales, mediciones y comorbilidades de la población total y de sujetos con y sin diabetes tipo 2

| Variable                         | Total<br>n=174     | Diabéticos<br>n=126 | No diabéticos<br>n=48 | p      |
|----------------------------------|--------------------|---------------------|-----------------------|--------|
| Mujeres, n (%)                   | 120 (69)           | 89 (71)             | 31 (65)               | 0.44   |
| Edad (años)                      | 62 (52.5-69.0)     | 63.0 (54.5-69.0)    | 58.5 (44.3-65.0)      | 0.04   |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )         | 28.2±4.8           | 28.2±4.9            | 28.4±4.7              | 0.72   |
| ASC                              | 1.77 (1.62-1.95)   | 1.76 (1.61-1.95)    | 1.78 (1.67-1.96)      | 0.27   |
| Cintura (cm)                     | 96.7±13.7          | 97.3±13.4           | 95.0±14.6             | 0.33   |
| Cadera (cm)                      | 102.0 (97.8-109.0) | 102.0 (96.0-107.0)  | 104.0 (99.5-109.5)    | 0.21   |
| Índice cintura/cadera            | 0.93±0.09          | 0.94±0.08           | 0.91±0.10             | 0.02   |
| Hipertensión, n (%)              | 97 (56)            | 79 (63)             | 18 (38)               | <0.001 |
| Hipotiroidismo, n (%)            | 50 (29)            | 37 (29)             | 13 (27)               | 0.76   |
| Dislipidemia, n (%)              | 88 (65)            | 73 (68)             | 15 (56)               | 0.24   |
| Consumo de alcohol, n (%)        | 42 (24)            | 37 (29)             | 5 (10)                | <0.001 |
| Tabaquismo, n (%)                | 62 (36)            | 43 (34)             | 19 (40)               | 0.50   |
| Índice tabáquico (paquetes-año)  | 4.3 (1.5-15.0)     | 7.2 (2.3-23.0)      | 2.0 (0.6-6.0)         | 0.05   |
| GFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) | 88.3±30.9          | 85.9±30.8           | 99.5±29.5             | 0.06   |
| Insuficiencia renal, n (%)       | 21 (17)            | 19 (19)             | 2 (9)                 | 0.27   |

IMC: índice de masa corporal; ASC: área de superficie corporal; GFR: tasa de filtración glomerular. Los datos se presentan como n (%), media ± desviación estándar o mediana (25-75).

**Cuadro 2.** Medicación prescrita a la población total y su comparación entre pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2

| Variable                 | Población<br>n=174 | Diabéticos<br>n=126 | No diabéticos<br>N=48 | p    |
|--------------------------|--------------------|---------------------|-----------------------|------|
| Beta-bloqueadores, n (%) | 30 (17)            | 27 (21)             | 3 (6)                 | 0.01 |
| IECAs, n (%)             | 62 (36)            | 52 (41)             | 10 (21)               | 0.01 |
| BRA, n (%)               | 27 (16)            | 22 (18)             | 5 (10)                | 0.25 |
| Tiazidas, n (%)          | 24 (14)            | 21 (17)             | 3 (6)                 | 0.07 |
| Diuréticos de asa, n (%) | 13 (8)             | 13 (10)             | 0 (0)                 | 0.02 |
| Estatinas, n (%)         | 64 (37)            | 51 (41)             | 13 (27)               | 0.10 |
| Aspirina, n (%)          | 69 (40)            | 58 (46)             | 11 (23)               | 0.00 |
| Fibratos, n (%)          | 35 (20)            | 30 (24)             | 5 (10)                | 0.04 |
| Omega 3, n (%)           | 11 (603)           | 10 (8)              | 1 (2)                 | 0.15 |
| Levotiroxina, n (%)      | 49 (28)            | 36 (29)             | 13 (27)               | 0.84 |
| IBP, n (%)               | 22 (13)            | 14 (11)             | 8 (17)                | 0.32 |
| Vitamina D, n (%)        | 16 (9)             | 13 (10)             | 3 (6)                 | 0.40 |
| Ca antagonistas, n (%)   | 17 (10)            | 12 (10)             | 5 (10)                | 0.85 |
| AINEs, n (%)             | 10 (6)             | 4 (3)               | 6 (13)                | 0.01 |

IECAs: inhibidores de receptores de angiotensina; BRA: bloqueadores de receptores de angiotensina 2; Ca antagonistas: antagonistas de canales de calcio; IBP: inhibidores de la bomba de protones; AINEs: antiinflamatorios no esteroides. Los datos se reportan como n (%).

mayor índice TAM/TT en este grupo. Éste fue estadísticamente significativo después de ajustar por edad, hipertensión arterial, dislipidemia e hipotiroidismo. Las otras diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Cuando los pacientes diabéticos con disfunción endotelial se compararon con los que no la tenían, el único hallazgo estadísticamente significativo fue en la concentración sérica de C-HDL ( $p=0.05$ ). El resto de los resultados no mostró diferencias (Cuadro 4).

El porcentaje de pacientes con disfunción endotelial fue casi el doble en los diabéticos: 30 vs 17% en no diabéticos, aunque esta diferencia sólo mostró tendencia a ser estadísticamente significativa. Sin embargo, cuando el porcentaje de cambio en la amplitud de la curva en la fase posisquemia se comparó con la medición basal, ésta fue menor en los diabéticos ( $p=0.030$ ). Figura 1

## DISCUSIÓN

La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial e implica interacciones entre diversos factores,

**Cuadro 3.** Parámetros bioquímicos y fisiológicos de la población total y comparación entre sujetos con y sin diabetes mellitus tipo 2

| Variable                 | Población<br>n=174 | Diabéticos<br>n=126 | No diabéticos<br>n=8 | p      |
|--------------------------|--------------------|---------------------|----------------------|--------|
| Glucosa (mg/dL)          | 117 (92-170)       | 136.5 (96.3-190.0)  | 92 (84-95)           | 0.00   |
| Creatinina (mg/dL)       | 0.78 (0.66-1.02)   | 0.79 (0.66-1.09)    | 0.77 (0.65-0.88)     | 0.36   |
| HbA1c (%)                | 7.9 (6.5-9.7)      | 8.2 (6.8-10)        | 5.7 (5.5-6.0)        | <0.001 |
| Albúmina sérica (g/dL)   | 4.4 (4.1-4.6)      | 4.4 (4.1-4.6)       | 4.4 (3.8-4.6)        | 0.80   |
| Colesterol total (mg/dL) | 184.8±39.7         | 182.8±36.1          | 195.3±55.0           | 0.34   |
| Triglicéridos (mg/dL)    | 135.0 (105.3-189)  | 131.0 (106.0-193.0) | 138.5 (93.8-157.3)   | 0.53   |
| C-HDL (mg/dL)            | 46.0 (40.0-56.0)   | 45.0 (39.5-54.0)    | 51.0 (40.5-60.0)     | 0.20   |
| C-LDL (mg/dL)            | 105.3±33.0         | 103.3±28.8          | 115.2±49.3           | 0.30   |
| PAS (mmHg)               | 120 (116-130)      | 130 (116-140)       | 120 (112-129)        | 0.004  |
| PAD (mmHg)               | 80 (70-80)         | 80 (70-80)          | 80 (70-83)           | 0.22   |
| PAM (mmHg)               | 93.3 (83.3-98.3)   | 93.3 (83.3-100)     | 93.3 (85.3-96.7)     | 0.38   |

HbA1c: hemoglobina glucosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media. Los datos se presentan como media ± desviación estándar o mediana (25-75).



**Cuadro 4.** Comparación de variables antropométricas, clínicas y bioquímicas en pacientes diabéticos con y sin disfunción endotelial

| Variable                          | Con disfunción endotelial | Sin disfunción endotelial | P    |
|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------|------|
| Mujeres, n (%)                    | 26 (70.3)                 | 61 (70.9)                 | 0.94 |
| Edad (años)                       | 63.0 (53.5-69.0)          | 63.0 (55.0-69.5)          | 0.97 |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )          | 29.4±4.2                  | 27.5±4.8                  | 0.08 |
| Cintura (cm)                      | 99.91±12.08               | 95.44±13.27               | 0.08 |
| Cadera (cm)                       | 103.0 (99.0-112.0)        | 101.0 (96.0-107.0)        | 0.14 |
| Índice cintura/cadera             | 0.95±0.09                 | 0.93±0.09                 | 0.22 |
| Diabetes mellitus 2 (años)        | 15.0 (4.5-22.0)           | 15.5 (7.0-24.0)           | 0.61 |
| Hipertensión arterial, n (%)      | 51 (59.3)                 | 25 (67.6)                 | 0.38 |
| Hipotiroidismo, n (%)             | 22 (25.6)                 | 14 (37.8)                 | 0.17 |
| Dislipidemia, n (%)               | 48 (65.8)                 | 24 (75.0)                 | 0.4  |
| Consumo de alcohol, n (%)         | 24 (27.9)                 | 11 (29.7)                 | 0.83 |
| Tabaquismo, n (%)                 | 28 (32.6)                 | 15 (40.5)                 | 0.39 |
| Índice tabáquico (paquetes/año)   | 7.2 (2.0-25.0)            | 6.9 (2.0-15.0)            | 0.71 |
| GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) | 89.6±28.1                 | 83.5±31.2                 | 0.35 |
| Insuficiencia renal, n (%)        | 12 (18.2)                 | 6 (18.8)                  | 0.94 |
| Glucosa (mg/dL)                   | 144.0 (93.8-183.3)        | 134.5 (97.0-203.5)        | 0.82 |
| Creatinina (mg/dL)                | 0.79 (0.66-1.02)          | 0.76 (0.66-1.10)          | 0.93 |
| HbA1c (%)                         | 8.58±1.95                 | 8.43±2.10                 | 0.73 |
| Albúmina sérica (g/dL)            | 4.3±0.4                   | 4.3±0.5                   | 0.81 |
| Colesterol total (mg/dL)          | 183.3±38.7                | 183.6±35.1                | 0.97 |
| Triglicéridos (mg/dL)             | 138 (111-219)             | 127 (104-186)             | 0.36 |
| C-HDL (mg/dL)                     | 44 (38-50)                | 48 (41-58)                | 0.05 |
| C-LDL (mg/dL)                     | 102.7±31.4                | 104.4±27.9                | 0.79 |
| PAS (mmHg)                        | 122 (110-130)             | 130 (120-140)             | 0.25 |
| PAD (mmHg)                        | 70 (70-80)                | 80 (70-80)                | 0.36 |
| PAM (mmHg)                        | 90.0 (83.3-98.3)          | 93.3 (85.8-100.0)         | 0.29 |

IMC: índice de masa corporal; GFR: tasa de filtración glomerular; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media.

Los datos se presentan como n (%), media ± desviación estándar o mediana (25-75).

entre ellos, los identificados como de riesgo cardiovascular, así como determinantes genéticos asociados con las plaquetas. En este sentido, la relación entre la variante del gen PIA2 y la incidencia de mayores eventos adversos cardiovasculares se ha mencionado como causa de mal pronóstico, con mayor incidencia de muerte cardiaca, infarto de miocardio y nuevos procedimientos de revascularización miocárdica, así como mayor riesgo de padecer eventos cerebrovasculares.<sup>5</sup>

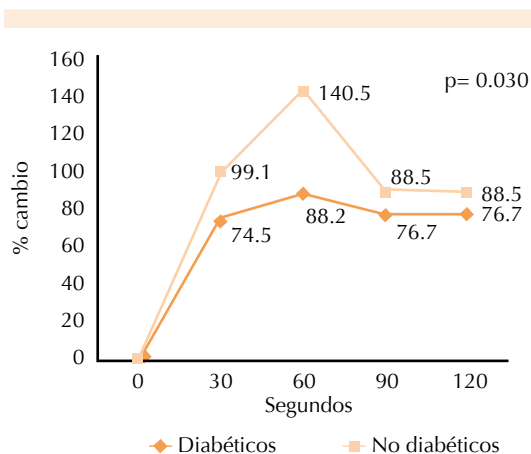
Varios estudios demostraron la asociación entre el polimorfismo de GPIIIa PI(A1/A2) y trombosis

coronaria, también como favorecedores de eventos cerebrovasculares en pacientes hipertensos que comparten el polimorfismo P1(A2).<sup>12</sup>

La disfunción endotelial como factor de riesgo coronario es potencialmente reversible, lo que hace de su identificación un aspecto clínicamente muy importante.<sup>13</sup>

En un grupo de pacientes ambulatorios la prevalencia de disfunción endotelial fue de 66% y se asoció con incremento en el grosor íntima-media.<sup>9</sup> En la distribución por terciles,





**Figura 1.** Porcentaje de cambio de la amplitud de la curva sobre el tiempo en diabéticos y no diabéticos.

los pacientes con diabetes mellitus con grosor íntima-media de 0.82 mm tuvieron un riesgo relativo (OR) de 4.77, con 95% de intervalo de confianza de 1.36-16.77,  $p=0.001$ , ajustado a edad y sexo. Cuando se tomó como punto de corte la media del grosor íntima-media, la disfunción endotelial tuvo sensibilidad de 71% y especificidad de 58% para grosor íntima-media de 0.76 mm. La disfunción endotelial también se asoció con placas ateromatosas (OR 3.66, IC95% 1.52-8.8;  $p=0.0001$ ).<sup>9</sup>

El papel de las calciomodulín quinásas (CaMKs) dependientes de calcio en la función cardiovascular está aumentado y se ha establecido que la CaMKII es un factor importante de respuesta cardiovascular y regulación del tono vascular a través de mecanismos que involucran la activación de eNOS y procesos fosforilativos. El daño en la activación de eNOS mediado por CAMK y en la delación en el gen CAMK4 que induce hipertensión en ratones con este fenotipo produce daño orgánico típico.<sup>14</sup> De manera indudable, hay otros factores participantes en la regulación del tono vascular.

En 1981, Hecht y su grupo describieron anomalías en la perfusión cardíaca y encontraron

en 7% de sus casos un patrón gammagráfico de redistribución reversa, en los que 85% tuvo enfermedad arterial coronaria severa con obstrucciones mayores a 90%. En consecuencia, la redistribución reversa se considera un marcador de lesiones coronarias.<sup>12</sup>

La asociación entre insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus tipo 2 aún es poco clara; se han propuesto numerosas hipótesis que incluyen disregulación neurohormonal, aumento en el depósito de colágena en el intersticio miocárdico, aumento en disfunción microvascular y aterosclerosis. Se asume que los pacientes que requieren insulina tienen mayor riesgo cardiovascular que los que no la reciben,<sup>15</sup> aunque los estudios CARE-HF y MADIT-CRT demostraron mejoría similar en la función del ventrículo izquierdo en pacientes con y sin diabetes.<sup>14</sup>

En pacientes con insuficiencia cardíaca, Orea-Tejeda y su grupo encontraron que la administración de L-arginina y citrulina normalizaba el índice TAM/TT y que esto tuvo un efecto positivo en la hemodinámica sistémica y pulmonar.<sup>13</sup>

En 2011, Gargiulo y colaboradores reportaron que el índice de hiperemia reactiva fue menor en pacientes diabéticos respecto a los que no lo eran ( $1.69 \pm 0.38$  vs  $1.84 \pm 0.44$ ,  $p=0.019$ ) y que la diabetes mellitus y la enfermedad coronaria se asociaron con disfunción endotelial. La proporción de disfunción endotelial en diabéticos con enfermedad coronaria fue comparable a la de los pacientes sin diabetes, pero con enfermedad coronaria.<sup>10</sup>

En este estudio, el principal hallazgo fue que los pacientes con diabetes tuvieron mayor índice cintura-cadera y consumo de tabaco, así como mayor prevalencia de hipertensión arterial y consumo de alcohol y menor tasa de filtración glomerular que los sujetos sin diabetes mellitus. Recibían más medicamentos, en particular



beta-bloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Las dosis administradas de biguanidas fueron consistentes con mayor índice de masa corporal en ambos grupos de diabéticos.

El índice TAM/TT de base fue mayor en diabéticos que en los pacientes control. En esta población se consideró normal un índice menor de 30, asumiendo que el flujo en el pico sistólico se alcanzó más rápido en el lumen vascular. En la mayoría de los pacientes los índices fueron menores a esa cifra; sin embargo, los pacientes diabéticos tuvieron valores significativamente mayores que los controles, lo que permite considerar que aun cuando el índice TAM/TT permanezca en límites normales, la flexibilidad de la pared está dañada y le toma más tiempo alcanzar el pico de flujo sistólico su máxima amplitud. Como otros autores sugieren, esto puede explicarse por la disminución de la secreción de factores vasodilatadores y la respuesta atenuada a éstos en la pared arterial. Por tanto, aun cuando atendiendo al punto de corte utilizado no podríamos identificar, estrictamente hablando, la disfunción endotelial, en nuestros pacientes, el mayor índice en los diabéticos implica una alteración en la función endotelial.

Si utilizamos el criterio de Manfredi y su grupo de disfunción endotelial:<sup>9</sup> la incapacidad de aumentar la amplitud de la onda de pulso en la fase de posisquemia en más de 10% con respecto a la amplitud basal de la curva fotopletiomográfica, encontramos mayor prevalencia de disfunción endotelial en pacientes diabéticos que en los controles, aunque la diferencia sólo mostró una tendencia a la significación estadística. Esto último puede ser resultado del pequeño tamaño de la muestra. Nuestros hallazgos son similares a los de Gargiulo y su grupo; si bien en su estudio las diferencias sí fueron estadísticamente significativas. Esto podría estar influido por el punto de corte usado por ellos (un valor menor

a dos desviaciones estándar de la media de sus pacientes control). Nosotros no consideramos esto un punto de corte apropiado en nuestros casos debido a que los controles no eran sujetos del todo sanos, pues tenían comorbilidades y afecciones que podrían influir potencialmente en su función endotelial.

Los pacientes diabéticos con o sin disfunción endotelial tuvieron valores comparables de HbA1c, en contraste con lo encontrado por Gargiulo.<sup>10</sup> Esto puede explicarse porque los valores de glucosa en ayunas fueron similares en los dos grupos, lo que sugiere que nuestra población de diabéticos no estaba adecuadamente controlada. Esto nos obliga a considerar que éste sea un factor causal adicional de disfunción endotelial.

En pacientes diabéticos las concentraciones elevadas de triglicéridos y reducidas de C-HDL y LDL pequeñas y densas son frecuentes (dislipidemia diabética).<sup>16</sup> Como se observó en nuestra población, las concentraciones de C-HDL fueron menores en pacientes con disfunción endotelial, este hallazgo concuerda con lo reportado por Toikka y su grupo,<sup>14</sup> quienes encontraron que la vasodilatación mediada por flujo fue mayor en pacientes con mayores concentraciones de C-HDL en comparación con los sujetos en los que fue menor ( $5.5 \pm 3.2$  vs  $0.2 \pm 1.2\%$ ,  $p=0.001$ ), aunque el diámetro de la arterial braquial y en incremento de flujo durante la hiperemia ( $454 \pm 241$  vs  $561 \pm 188\%$ ,  $p=0.33$ ) fueron similares en los dos grupos. En todos los sujetos la vasodilatación mediada por flujo correlacionó con el C-HDL ( $r=0.59$ ,  $p=0.006$ ). Besler<sup>17</sup> refiere que la disponibilidad de HDL es importante en la producción de óxido nítrico al inhibir la actividad inflamatoria endotelial y reducir la actividad de NF- $\kappa$ B, la expresión de VCAM-1 y adhesión de monocitos a la pared vascular, factores que tienen un papel significativo en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis. Más aún, las HDL inducen la reparación del endotelio de ratón con



deficiencia de eNOS.<sup>17</sup> Los resultados de nuestro estudio muestran que los pacientes con diabetes mellitus tienen alteraciones en la función endotelial y que ésta se hace evidente como menor incremento en la amplitud de la onda de pulso respecto a la basal en diferentes mediciones del periodo posisquemia, comparados con pacientes sin diabetes. Aunque esto es lo esperado, la detección temprana de disfunción endotelial hace posible identificar el subgrupo de pacientes en riesgo alto de enfermedad cardiovascular.

Gargiulo y colaboradores reportaron que los pacientes sin diabetes pero con enfermedad coronaria tuvieron disfunción endotelial, como aquéllos con diabetes y sin enfermedad coronaria. Es posible inferir que nuestros pacientes con disfunción endotelial podrían tener enfermedad coronaria, lo que justifica el seguimiento estrecho de ese grupo y establecer un estrategia de prevención antes de la aparición de síntomas o de disfunción ventricular asintomática.

### Limitaciones

Una especial limitación de este estudio fue que no se consideró la frecuencia cardiaca para estandarizar el análisis de la onda de pulso; sin embargo, consideramos que esto no invalida nuestros hallazgos.

Algunos autores recomiendan normalizar las mediciones con el brazo contralateral como control de efectos sistémicos no dependientes del endotelio, lo que no realizamos; sin embargo, esta decisión no se ha aceptado universalmente. No obstante, de acuerdo con el estudio de Gargiulo,<sup>10</sup> estos resultados justifican el seguimiento de estos pacientes.

Tampoco realizamos estudios de expresión genética, pero tampoco existe suficiente información del papel que desempeñan en la función endotelial.

### CONCLUSIONES

Los pacientes con diabetes mellitus tienen disminuida la función endotelial de acuerdo con la respuesta reducida en la amplitud de la curva fotopleletismográfica. Los sujetos con concentraciones bajas de C-HDL tienen mayor afectación. En los pacientes con concentraciones bajas de C-HDL el seguimiento a largo plazo de la función endotelial y su tratamiento antes de la aparición de síntomas o de disfunción ventricular estarían justificados.

### REFERENCIAS

1. Goldberg RB. Cardiovascular disease in patients who have diabetes. *Cardiol Clin* 2003;21:399-413.
2. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, et al. Morality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and non-diabetics subjects and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234.
3. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de VoordeJ, Lamire NH, et al. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 2000;130:963-974.
4. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
5. Scognamiglio R, Negut Ch, De Kreutzenberg SV, Tiengo A, Avogaro A. Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in type 2 diabetic patients. *Circulation* 2010;112:179-184.
6. Kavin J, Patel A, Sliney K, Pandian G, et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J* 2003;146:168-174.
7. Aldama A, Álvarez H, Rodríguez A, Reyes B. Evaluación cualitativa de la morfología de la señal fotopleletismográfica en el diagnóstico de la insuficiencia arterial. *Rev Cubana Invest Bioméd* 2008;27.
8. Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo and Jameson. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16<sup>th</sup> ed. USA: McGraw Hill, 2009;1510-1513.
9. Manfredi JA, Pisabarro R, Recalde A, Chafare Y, Ronco A. Disfunción endotelial, espesor de íntima media y placas de ateroma carotídeas en pacientes con factores de riesgo aterosclerótico. *Rev Urug Cardiol* 2005;20:21-31.
10. Gargiulo P, Marciano C, Savarese G, Endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients with normal coronary arteries. *Int J Cardiol* 2011, doi:10.1016/j.ijcard.2011.07.076



11. Montaña P, Orozco J, Castillo-Martínez L. Efecto de una bebida láctea a base de cocoa sobre la presión arterial y función endotelial en pacientes con insuficiencia cardiaca: ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc* 2011;17:52-61.
12. Hecht H, Hopkins J, Rose J, Blumfield D, Wong M. Reverse redistribution: worsening of thallium 201 myocardial images from exercise to redistribution. *Radiology* 1981;140:177-181.
13. Orea-Tejeda A, Orozco-Gutiérrez JJ, Castillo- Martínez L, et al. The effect of l-arginine and citrulline on endothelial function in patients in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiol J* 2010;17:464-470.
14. Toikka JO, Ahotupa M, Viikari J. Constantly low HDL-cholesterol concentration relates to endothelial dysfunction and increased in vivo LDL-oxidation in healthy young men. *Atherosclerosis* 1999;147:133-138.
15. Sardu C, Marfella R, Santulli G. Impact of diabetes mellitus on the clinical response to cardiac resynchronization therapy in elderly people. *J Cardiovasc Trans Res* 2014;7:362-368.
16. Jaiswal M, Schinske A, Pop-Busui R. Lipids and lipid management in diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014;28:325-338.
17. Besler Ch, Heinrich K, Rohrer L. Mechanisms underlying adverse effects of HDL on eNOS-activating pathways in patients with coronary artery disease. *J Clin Invest* 2011;121:2693-2708. doi:10.1172/JCI42946.

#### 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](http://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<sup>®</sup>**  
Telmisartán

40mg

80mg

Línea  
*cardiometabólica*

**LIOMONT**



**nuevo**  
**RaaS<sup>®</sup>**  
Telmisartán

Línea  
*cardiometabólica*





Vontrol®

# Análisis del comportamiento hemodinámico durante la prueba de inclinación de acuerdo con los distintos tipos de respuesta disautonómica (estudio *REDIS-2*, respuesta disfuncional, subanálisis del estudio *REDIS*)

Solís-Ayala E<sup>1</sup>, García-Frade Ruiz LF<sup>2</sup>

## Resumen

**ANTECEDENTES:** en relación con el síndrome disautonómico, desde hace algunos años las menciones de tan variados cuadros clínicos han dejado de ser meramente observacionales y muchos conocimientos han surgido a través de grandes estudios realizados en varios países, incluido el nuestro. Esto ha generado que desde hace tiempo se cuente con la oportunidad de diagnosticar el tipo de respuesta disautonómica y, con ello, elegir una forma de tratamiento más específica para nuestros pacientes. En el estudio *REDIS* se revisaron 1,647 pruebas de inclinación, de las que 71.5% se realizaron en mujeres. De las pruebas evaluadas, 43% se interpretaron como reacción vasovagal, 38% como intolerancia ortostática y 4% como taquicardia postural ortostática.

**OBJETIVO:** analizar el comportamiento de los signos vitales durante la prueba de inclinación de acuerdo con el subtipo de respuesta disautonómica (vasovagal, intolerancia ortostática y taquicardia postural ortostática), con base en el registro *REDIS*.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio retrospectivo, observacional, realizado en el Hospital Ángeles Pedregal, en el que se analizaron 1,660 reportes de pruebas de inclinación a través de la medición de los signos vitales al inicio de la prueba, a los 70° y posteriormente cada 5 y 10 minutos durante la misma.

**RESULTADOS:** la diferencia de los signos vitales durante la prueba de inclinación fue significativamente estadística ( $p=0.0001$ ) en los cuatro grupos, al igual que entre el tipo de síntoma y el diagnóstico.

**CONCLUSIÓN:** en los pacientes con síntomas sugerentes de disautonomía, como fatiga, mareo, náuseas, diaforesis y cefalea, debe realizarse la prueba de inclinación para corroborar la disfunción y establecer el tipo de la misma, porque existen claras diferencias hemodinámicas entre los distintos tipos, lo que exige también tratamientos distintos y más específicos para el control adecuado de los pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** disautonomía, intolerancia ortostática, disautonomía vasovagal, taquicardia postural ortostática, prueba de inclinación.

<sup>1</sup> Residente de cuarto año Medicina Interna, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

<sup>2</sup> Medicina Interna.  
Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Recibido: 1 de diciembre 2015

Aceptado: marzo 2016

## Correspondencia

Dr. Emmanuel Solís Ayala  
e.solisayala@gmail.com

## Este artículo debe citarse como

Solís-Ayala E, García-Frade Ruiz LF. Análisis del comportamiento hemodinámico durante la prueba de inclinación de acuerdo con los distintos tipos de respuesta disautonómica (estudio *REDIS-2*, respuesta disfuncional, subanálisis del estudio *REDIS*). Med Int Méx. 2016 mayo;32(3):307-317.

Med Int Méx. 2016 May;32(3):307-317.

sanfer®

## Analysis of the hemodynamic behavior during tilt test according to subtypes of disautonomic response (study *REDIS-2*, *dysfunctional response*, subanalysis of the study *REDIS*).

Solís-Ayala E<sup>1</sup>, García-Frade Ruiz LF<sup>2</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** For some time now, regarding to the disautonomic syndrome, the variety of clinical manifestations have become less mere observations, the knowledge we currently have is based on some large studies conducted in many countries including ours. This have generated that we can now diagnose the type of disautonomic response and thus, choose the appropriate treatment for our patients. The *REDIS* study analyzed 1,647 tilt tests in which 71.5% were women. Of the analyzed tests 43% were vasovagal reaction, 38% were orthostatic intolerance (OI), and 4% were postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS).

**OBJECTIVE:** To analyze the behavior of the vital signs during tilt test according to the subtype of disautonomic response (VV, OI, POTS) in concordance to the *REDIS* study.

**MATERIAL AND METHOD:** A retrospective, observational study done at Hospital Ángeles Pedregal, Mexico City, for which 1,660 reports of tilt test were reviewed by measuring vital signs at the beginning of the test, at 70° and then each 5 and 10 minutes during the same.

**RESULTS:** The difference between vital signs in the four groups during tilt test was statistically significant ( $p=0.0001$ ), and also between the symptoms and diagnosis.

**CONCLUSION:** In those patients with suggestive symptoms of disautonomy such as fatigue, dizziness, nausea, diaphoresis and cephalaea we must conduct a tilt test to prove such dysfunction and establish the type of diagnosis, because there are evident hemodynamic differences among the variety of types which demands different and more specific treatments for the adequate control of the patients.

**KEYWORDS:** disautonomy; orthostatic intolerance; vasovagal syncope; postural orthostatic tachycardia syndrome; tilt test

<sup>1</sup> Residente de cuarto año Medicina Interna, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

<sup>2</sup> Medicina Interna. Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

### Correspondence

Dr. Emmanuel Solís Ayala  
e.solisayala@gmail.com

### ANTECEDENTES

Las tan difusas, pero hoy día tan específicas manifestaciones de la aún llamada “disautonomía”

nos han llevado a un sinnúmero de observaciones, adjetivos, denominaciones, críticas y abordajes a lo largo de la historia; incluso con colegas en nuestro medio que, no obstante ya



## Vontrol®

tantos años de estudios, insisten en mencionar que tal condición no existe, lo que no beneficia a nuestros pacientes.

Desde hace algunos años, las menciones de tan variados cuadros clínicos han dejado de ser meramente observacionales y muchos conocimientos han surgido a través de grandes estudios realizados en varios países, incluido el nuestro. Esto ha generado que desde hace varios años se cuente con la oportunidad de diagnosticar el tipo de respuesta disautonómica y, con ello, elegir una forma de tratamiento más específica para nuestros pacientes.<sup>1</sup>

En 2006, con los conocimientos con los que contábamos en aquel entonces, sugerimos una clasificación clínica en “hiperreactiva, hiporreactiva y mixta” para los pacientes que no tenían la posibilidad de realizarse una prueba de inclinación;<sup>1</sup> sin embargo, la información obtenida en los últimos años nos ha conducido al conocimiento de que no sólo la realización de la prueba parece importante, sino también el reconocimiento adecuado de los distintos tipos de respuesta.

La disminución sostenida en la presión arterial sistólica (mayor a 20 mmHg) o en la diastólica (mayor a 10 mmHg) después de permanecer de pie durante tres minutos que no se asocia con aumento en la frecuencia cardíaca de al menos 30 latidos por minuto, sugiere un déficit autonómico.<sup>2</sup> La intolerancia ortostática crónica se define como la aparición de síntomas crónicos durante la posición de pie, que desaparecen al acostarse.<sup>3</sup> En los síncope de tipo vasovagal existe hipotensión súbita y, con frecuencia, bradicardia.<sup>4</sup> La taquicardia postural ortostática se define como el incremento sostenido de la frecuencia cardíaca de al menos 30 latidos por minuto o incremento de la misma que excede los 120 latidos por minuto cuando se cambia de la posición supina a la posición de pie.<sup>3,5</sup>

En el estudio *REDIS*, publicado en 2013, se revisaron 1,647 pruebas de inclinación, de las que 71.5% se realizaron en mujeres. La edad mínima fue de cuatro años y la máxima de 84, con promedio de 40 años. El 93% de las pruebas concluyó durante la fase activa, mientras que sólo 7% lo hizo durante la fase pasiva. De las 1,647 pruebas evaluadas, 43% se interpretó como reacción vasovagal, 38% como intolerancia ortostática y 4% como taquicardia postural ortostática. El promedio de edad en los tres tipos de respuesta más frecuentes fue de 31 años en la reacción vasovagal, de 33 años en la intolerancia ortostática y de 27 años en la taquicardia postural ortostática. El 76% de las intolerancias ortostáticas ocurrió en mujeres, con relación de 3.2 mujeres por un hombre, mientras que 69% de las respuestas vasovagales ocurrió en mujeres, con relación de 2.2:1 y la taquicardia postural ortostática en una relación de 5.5:1,<sup>6</sup> resultados muy similares a los obtenidos en 2010 en el estudio retrospectivo de una base de datos de 3,792 pruebas de inclinación realizado en el Instituto de Neurología de Cleveland, Ohio.<sup>7</sup>

Un estudio realizado en 2012, en Pakistán, con 100 pacientes, concluyó que los cambios hemodinámicos ocurridos durante la prueba de inclinación previo al inicio de los síntomas sugieren los distintos tipos de respuesta.<sup>8</sup>

Si bien en los distintos estudios internacionales los porcentajes de respuesta vasovagal e intolerancia ortostática parecen similares a los reportados en el estudio *REDIS*,<sup>6</sup> las diferencias respecto a los pacientes con taquicardia postural ortostática parecen ser mayores en cuanto a definición que a diferencias epidemiológicas, porque la intolerancia ortostática incluye a la hipotensión y a la taquicardia postural ortostática, por lo que las interpretaciones de las pruebas de inclinación quizá deberían ser aún más específicas en el tipo de respuesta, pudiendo ser tan solo: reacción vasovagal, intolerancia ortostática



# sanfer®

(hipotensión ortostática o taquicardia postural ortostática) o negativa. Si bien los cambios hemodinámicos durante la prueba de inclinación resultan complejos, pueden identificarse como: clásica respuesta vasovagal, taquicardia postural ortostática, respuesta disautonómica con decline gradual y paralelo de la presión arterial sistólica y diastólica guiando a la pérdida de la conciencia y, por último, la respuesta psicogénica en la que el paciente experimenta la sensación de síncope sin mostrar cambios en la frecuencia cardíaca, la presión arterial ni en el flujo sanguíneo transcraneal.<sup>8</sup>

De manera reciente, un estudio observacional realizado en Suecia con 671 pacientes concluyó que los pacientes con hipotensión ortostática tienen incremento de endotelina 1 (CT-proET-1) y vasopresina (CT-proAVP), mientras que los pacientes con taquicardia postural ortostática durante el reposo tienen disminución de péptido natriurético atrial (MR-proANP). La vasopresina y la epinefrina se liberan en la hipotensión abrupta, mientras que en la taquicardia postural ortostática la epinefrina y la norepinefrina se incrementan de manera paralela.<sup>9</sup>

El objetivo primario de este artículo es analizar el comportamiento de los signos vitales durante la prueba de inclinación de acuerdo con el subtipo de respuesta disautonómica (vasovagal, intolerancia ortostática y taquicardia postural ortostática) y negativa. El objetivo secundario es establecer si los síntomas durante la prueba de inclinación de acuerdo con el subtipo de disautonomía tienen diferencias estadísticamente significativas entre los distintos subgrupos.

## Justificación

La prueba de inclinación constituye el patrón de referencia para establecer el diagnóstico de disautonomía y permite establecer, a su vez, el subtipo de respuesta disautonómica. Una vez

establecido el diagnóstico específico mediante la prueba se podrá seleccionar el tratamiento de primera línea para el control adecuado del paciente; por tanto, no parece suficiente analizar el comportamiento clínico de los pacientes para establecer el tratamiento.

Se analizaron las 1,647 pruebas de inclinación del estudio *REDIS*.

Se excluyeron los pacientes que se comportaron asintomáticos durante la prueba de inclinación.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, observacional, realizado en el Hospital Ángeles Pedregal, en el que se analizaron 1,660 reportes de pruebas de inclinación a través de la medición de los signos vitales al inicio de la prueba, a los 70° y posteriormente cada 5 y 10 minutos durante la misma.

Se excluyeron 13 pruebas (cinco con diagnóstico de intolerancia ortostática, 5 con diagnóstico de disautonomía vasovagal y 3 con diagnóstico de taquicardia postural ortostática) por no contar con síntomas durante la prueba, con lo que quedó un total de 1,647 pruebas a analizar.

La fase activa de la prueba consiste en la administración de un fármaco vasodilatador (Isosorbide en aerosol, dos disparos equivalentes a 2.5 mg, dosis única). Una vez iniciada la fase activa se midieron los signos vitales cada dos minutos hasta que ocurriera: síncope o presíncope y se reprodujeran los síntomas, mismos que refirió el paciente.

Se elaboró un reporte con toda la información y con el diagnóstico del paciente de acuerdo con su comportamiento en la prueba de inclinación.

Todas las pruebas las realizó el mismo grupo de médicos, en la misma mesa de inclinación y con los mismos aparatos de medición.



## Vontrol®

Se elaboró una base de datos en la que se incluyó: prueba positiva en fase pasiva o activa, frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica, diastólica y media basal, a 70°, sintomáticas y al final de la prueba de inclinación.

También se registraron los síntomas ocurridos durante la prueba (primer y último síntoma) y se correlacionaron con la fase de la prueba.

Ninguna variable demostró tener una distribución normal a través de la prueba de Shapiro-Wilk, por lo que el análisis de las mismas se realizó con medidas y pruebas no paramétricas.

Para reportar los signos vitales se ocuparon la mediana y rangos intercuartiles. En el análisis de los signos vitales para obtener la significación estadística se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. Para determinar la diferencia entre la frecuencia de los síntomas de acuerdo con el subtipo de respuesta se utilizaron las pruebas de  $\chi^2$  y prueba exacta de Fisher.

### RESULTADOS

El universo de pacientes se conformó por 1,660 pruebas de inclinación; al excluirse los 13 pacientes asintomáticos durante la misma, el universo final se conformó 1,647 pruebas de inclinación.

De éstas, 707 (42%) se clasificaron como disautonomía vasovagal, 609 (37%) como intolerancia ortostática y 72 (4%) como taquicardia postural ortostática, mientras que las 259 pruebas restantes (16%) fueron negativas.

El comportamiento de los signos vitales (frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica, diastólica y media) medidos al principio de la prueba, al manifestar síntomas, a los 70° de inclinación y al final de la misma se muestra en el Cuadro 1.

**Cuadro 1.** Signos vitales en el total de la muestra

| Momento de la toma | Signo                       | Mediana | Rango intercuartílico |
|--------------------|-----------------------------|---------|-----------------------|
| Basal              | Frecuencia cardiaca         | 70      | 17                    |
|                    | Presión arterial sistólica  | 110     | 20                    |
|                    | Presión arterial diastólica | 70      | 0                     |
|                    | Presión arterial media      | 125     | 10                    |
| 70°                | Frecuencia cardiaca         | 80      | 22                    |
|                    | Presión arterial sistólica  | 100     | 10                    |
|                    | Presión arterial diastólica | 70      | 10                    |
|                    | Presión arterial media      | 120     | 10                    |
| Síntomas           | Frecuencia cardiaca         | 96      | 36                    |
|                    | Presión arterial sistólica  | 90      | 20                    |
|                    | Presión arterial diastólica | 70      | 10                    |
|                    | Presión arterial media      | 105     | 35                    |
| Final              | Frecuencia cardiaca         | 93      | 44                    |
|                    | Presión arterial sistólica  | 60      | 30                    |
|                    | Presión arterial diastólica | 30      | 50                    |
|                    | Presión arterial media      | 55      | 65                    |

En el Cuadro 2 se muestran las medianas de los signos vitales en diferentes momentos de la prueba de inclinación para cada uno de los diagnósticos.

Al inicio de la prueba de inclinación se observaron diferencias en la frecuencia cardiaca, principalmente en quienes tuvieron diagnóstico de taquicardia postural ortostática al final de la misma, para los que se obtuvo una mediana de 93. En los pacientes cuyo diagnóstico fue disautonomía vasovagal también se observó presión arterial sistólica y media un poco menor al resto de los diagnósticos (Figura 1). Al momento de la inclinación a 70° se observaron nuevamente diferencias en la frecuencia cardiaca, principalmente en el grupo con diagnóstico de taquicardia postural ortostática, los pacientes con intolerancia ortostática mostraron presión arterial sistólica y media un poco mayor que el resto de los grupos (Figura 2).

Los signos vitales fueron diferentes para cada uno de los diagnósticos al final del estudio. La



Cuadro 2.

| Mo-<br>mento<br>de la<br>toma | Signo                       | Resultado de la prueba de inclinación |                          |                        |                                  | $\chi^2$ | p*     |
|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------------------|----------|--------|
|                               |                             | Negativo                              | Intolerancia ortostática | Disautonomía vasovagal | Taquicardia postural ortostática |          |        |
| Basal                         | Frecuencia cardiaca         | 69                                    | 72                       | 68                     | 93                               | 143.81   | 0.0001 |
|                               | Presión arterial sistólica  | 110                                   | 110                      | 100                    | 110                              | 43.64    | 0.0001 |
|                               | Presión arterial diastólica | 70                                    | 70                       | 70                     | 70                               | 20.5     | 0.0001 |
|                               | Presión arterial media      | 125                                   | 125                      | 120                    | 125                              | 35.295   | 0.0001 |
| 70°                           | Frecuencia cardiaca         | 75                                    | 82                       | 76                     | 118                              | 227      | 0.0001 |
|                               | Presión arterial sistólica  | 110                                   | 100                      | 100                    | 100                              | 45.9     | 0.0001 |
|                               | Presión arterial diastólica | 70                                    | 70                       | 70                     | 70                               | 33.41    | 0.0001 |
|                               | Presión arterial media      | 125                                   | 120                      | 120                    | 120                              | 45.01    | 0.0001 |
| Final                         | Frecuencia cardiaca         | 98                                    | 108                      | 78                     | 135                              | 385.97   | 0.0001 |
|                               | Presión arterial sistólica  | 100                                   | 60                       | 60                     | 70                               | 694.11   | 0.0001 |
|                               | Presión arterial diastólica | 70                                    | 30                       | 0                      | 30                               | 699.65   | 0.0001 |
|                               | Presión arterial media      | 120                                   | 60                       | 30                     | 60                               | 674.15   | 0.0001 |

\*Kruskal-Wallis.

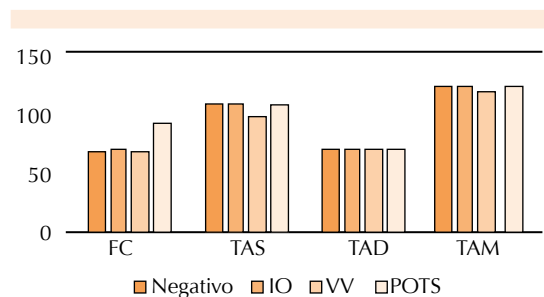


Figura 1. Mediana de signos vitales basales por diagnóstico.

IO: intolerancia ortostática; VV: disautonomía vasovagal; POTS: taquicardia postural ortostática.

frecuencia cardiaca fue mayor en el grupo con taquicardia postural ortostática e intolerancia ortostática y menor para el grupo de disautonomía vasovagal. La presión arterial sistólica, diastólica y media resultaron menores en los grupos con algún diagnóstico que en los que fueron negativos a la prueba; los pacientes con diagnóstico de disautonomía vasovagal tuvieron presión arterial diastólica y media mucho menores que los grupos con diagnóstico de intolerancia ortostática y taquicardia postural ortostática, cuyas medianas fueron las mismas (Figura 3).

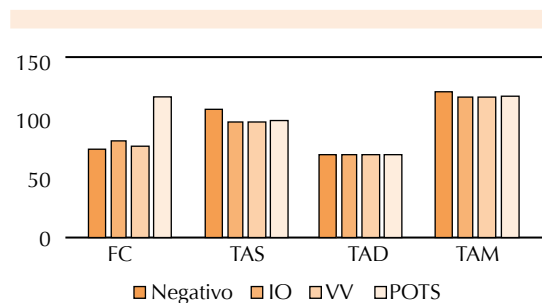


Figura 2. Mediana de signos vitales a los 70° por diagnóstico.

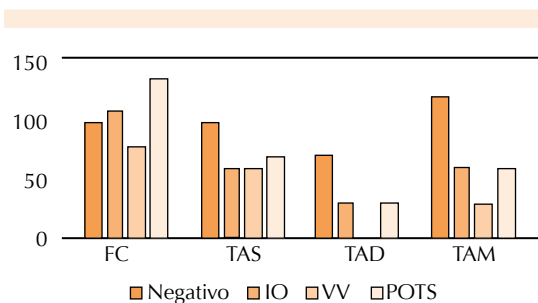
IO: intolerancia ortostática; VV: disautonomía vasovagal; POTS: taquicardia postural ortostática.

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ) en todos los casos (Cuadro 2). Sin embargo, si se comparan los signos vitales entre sólo los tipos de disautonomía, sin tomar en cuenta los resultados negativos a la prueba, sólo fueron significativas las diferencias entre las frecuencias cardiacas en cualquier momento de la medición y la presión arterial sistólica, diastólica y media al final de la prueba (Cuadro 3).

La frecuencia cardiaca aumentó en los cuatro grupos en los distintos tiempos de su medición, la mayor diferencia se observó entre la inclinación



## Vontrol®



**Figura 3.** Mediana de signos vitales al final de la prueba por diagnóstico.

IO: intolerancia ortostática; VV: disautonomía vasovagal; POTS: taquicardia postural ortostática.

a 70° y el final de la prueba, principalmente para el grupo con intolerancia ortostática y en los que fueron negativos a la prueba. La presión arterial sistólica disminuyó en todos los grupos entre los 70° y el final de la prueba; sin embargo, este cambio fue mayor en los grupos con algún diagnóstico que en los negativos a la prueba. La línea para intolerancia ortostática no es visible porque tiene valores iguales a otros grupos en distintos momentos. Los grupos con algún diagnóstico disminuyeron la presión arterial diastólica entre la inclinación a 70° y el

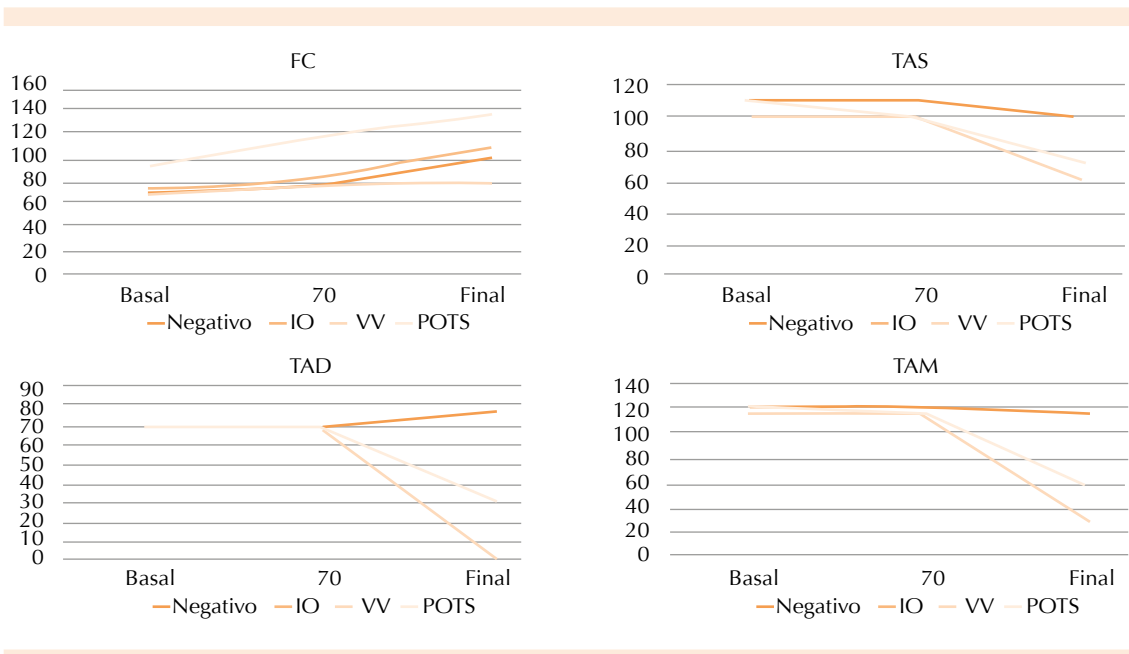
final de la prueba, a diferencia de los que fueron negativos, en los que aumentó la presión arterial diastólica. En el caso de la presión arterial media, en el grupo que fue negativo, ésta se mantuvo a lo largo de la prueba, mientras que disminuyó en el resto de los grupos. La mediana de la presión arterial diastólica y media fue la misma para el grupo con taquicardia postural ortostática e intolerancia ortostática, la disminución en la presión arterial sistólica, diastólica y media fue mucho mayor en los pacientes con diagnóstico de disautonomía vasovagal (Figura 4).

Los síntomas reportados con mayor frecuencia fueron: mareo, fatiga, cefalea, diaforesis, palpitaciones y náuseas. Los pacientes que resultaron negativos a la prueba reportaron con mayor frecuencia mareo, cefalea y fatiga. El síntoma reportado con más frecuencia por los pacientes con diagnóstico de intolerancia ortostática fue el mareo, seguido por fatiga, cefalea, palpitaciones, diaforesis y náuseas. El mareo y la fatiga también fueron los síntomas más reportados en los grupos con los diagnósticos de disautonomía vasovagal y taquicardia postural ortostática, mientras que en los pacientes con disautonomía vasovagal

**Cuadro 3.** Mediana de signos vitales por tipo de disautonomía

| Momento de la toma | Signo                       | Tipo de disautonomía     |                        |                                  | $\chi^2$ | p*     |
|--------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------------------|----------|--------|
|                    |                             | Intolerancia ortostática | Disautonomía vasovagal | taquicardia postural ortostática |          |        |
| Basal              | Frecuencia cardíaca         | 72                       | 68                     | 93                               | 138.42   | 0.0001 |
|                    | Presión arterial sistólica  | 110                      | 100                    | 110                              | 4.153    | 0.1253 |
|                    | Presión arterial diastólica | 70                       | 70                     | 70                               | 0.355    | 0.8373 |
|                    | Presión arterial media      | 125                      | 120                    | 125                              | 1.973    | 0.3729 |
| 70°                | Frecuencia cardíaca         | 82                       | 76                     | 118                              | 213.23   | 0.0001 |
|                    | Presión arterial sistólica  | 100                      | 100                    | 100                              | 0.223    | 0.8944 |
|                    | Presión arterial diastólica | 70                       | 70                     | 70                               | 7.061    | 0.0293 |
|                    | Presión arterial media      | 120                      | 120                    | 120                              | 2.001    | 0.3676 |
| Final              | Frecuencia cardíaca         | 108                      | 78                     | 135                              | 348.699  | 0.0001 |
|                    | Presión arterial sistólica  | 60                       | 60                     | 70                               | 146.43   | 0.0001 |
|                    | Presión arterial diastólica | 30                       | 0                      | 30                               | 147.752  | 0.0001 |
|                    | Presión arterial media      | 60                       | 30                     | 60                               | 148.399  | 0.0001 |

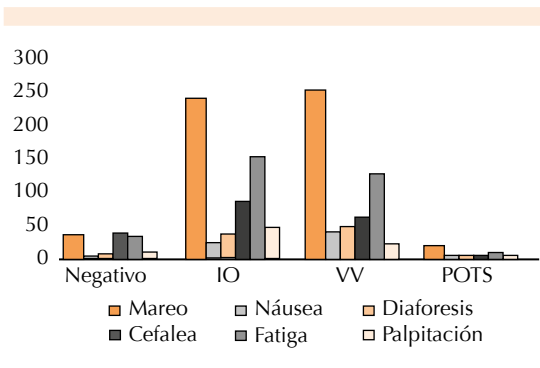
\*Kruskal-Wallis.



**Figura 4.** Signos vitales al momento de la toma y por diagnóstico. IO: intolerancia ortostática; VV: disautonomía vasovagal; POTS: taquicardia postural ortostática.

siguieron cefalea, diaforesis y náuseas en orden de frecuencia. Las palpitaciones se reportaron en la menor cantidad de pacientes, mientras que en el grupo de taquicardia postural ortostática siguieron palpitaciones, náuseas, cefalea y diaforesis (Figura 5).

Durante la prueba, 80% de los pacientes tuvo síntomas, la mayoría (62%) sólo tuvo un síntoma y 17% tuvo dos o más síntomas (Cuadro 4). En los sujetos negativos a la prueba, la mayoría no manifestó síntomas (82%), mientras que para los demás diagnósticos el mayor porcentaje tuvo por lo menos un síntoma: 86, 97 y 81% para intolerancia ortostática, disautonomía vasovagal y taquicardia postural ortostática, respectivamente.



**Figura 5.** Frecuencia de síntomas por diagnóstico reportados al inicio de la prueba de inclinación. IO: intolerancia ortostática; VV: disautonomía vasovagal; POTS: taquicardia postural ortostática.

**Cuadro 4.**

| Núm. de síntomas | Negativo | Intolerancia ortostática | Disautonomía vasovagal | Taquicardia postural ortostática |
|------------------|----------|--------------------------|------------------------|----------------------------------|
| 0                | 212      | 84                       | 24                     | 14                               |
| 1                | 37       | 391                      | 566                    | 47                               |
| 2                | 10       | 91                       | 77                     | 9                                |
| 3                | 0        | 36                       | 36                     | 4                                |
| 4                | 0        | 11                       | 7                      | 1                                |
| 5                | 0        | 1                        | 2                      | 0                                |
| Total            | 259      | 614                      | 712                    | 75                               |



## Vontrol®

Los sujetos que resultaron negativos a la prueba reportaron los siguientes síntomas durante la misma: fatiga (39%), mareo (32%), diaforesis y cefalea (11%), síncope (5%) y náuseas (4%). Los pacientes con diagnóstico de intolerancia ortostática tuvieron síncope (54%), mareo y fatiga (14%), diaforesis (12%), náuseas (4%) y cefalea (2%). El grupo de disautonomía vasovagal tuvo síncope (75%), diaforesis (10%), mareo (8%), náuseas (3%), fatiga y cefalea (1%). Por último, los pacientes con diagnóstico de taquicardia postural ortostática manifestaron síncope (59%), diaforesis (14%), fatiga (10%), mareo (9%), náuseas (7%) y cefalea (1%). Para fines de resultados el presíncope se consideró síncope. En la Figura 6 se muestran los síntomas por diagnóstico reportados durante la prueba de inclinación.

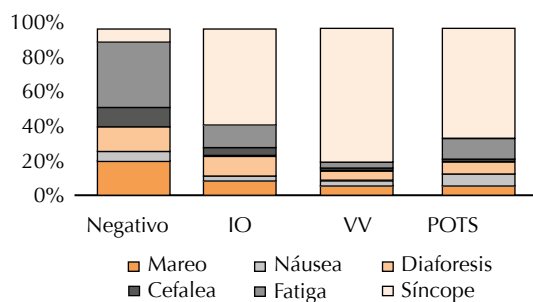
Las pruebas de hipótesis demuestran que existe diferencia significativa entre el tipo de síntoma y signos que muestran los pacientes y el resultado de la prueba, excepto para la cefalea. El síncope fue el signo más frecuente en pacientes positivos a la prueba para cualquier tipo de disautonomía; la disautonomía vasovagal mostró este signo en mayor proporción. El mareo y la diaforesis fueron síntomas reportados con frecuencia por los pacientes con intolerancia ortostática y disautonomía vasovagal; además, en pacientes con diagnóstico

de intolerancia ortostática, la diaforesis y la fatiga fueron síntomas importantes. En los pacientes con taquicardia postural ortostática, seguido del síncope, la diaforesis fue el síntoma reportado con mayor frecuencia. Por último, en los sujetos negativos a la prueba de inclinación, la fatiga y el mareo fueron los síntomas reportados con más frecuencia y el síncope fue poco frecuente (Cuadros 5 y 6).

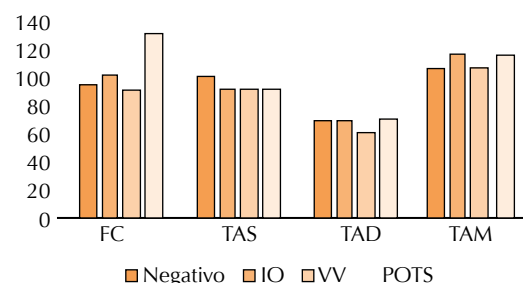
En la Figura 7 se muestra la mediana de los signos vitales al inicio de los síntomas de acuerdo con el subtipo de respuesta; destaca que la frecuencia cardiaca se encuentra con mayor elevación en los pacientes con diagnóstico de taquicardia postural ortostática y que la presión arterial media es similar en el grupo de intolerancia ortostática y de taquicardia postural ortostática.

## DISCUSIÓN

Los resultados expuestos resultan muy interesantes bajo el siguiente análisis. Los pacientes con taquicardia postural ortostática tuvieron mayor frecuencia cardiaca desde el inicio de la prueba en relación con el resto de los grupos y no tan sólo al adquirir la inclinación a 70°, lo que es característica de su definición. La presión arterial sistólica, diastólica y media resultaron menores en los grupos con algún diagnóstico



**Figura 6.** Frecuencia de síntomas por diagnóstico reportados durante la prueba de inclinación. IO: intolerancia ortostática; VV: disautonomía vasovagal; POTS: taquicardia postural ortostática.



**Figura 7.** Mediana de los signos vitales al inicio de los síntomas de acuerdo con el tipo de respuesta. IO: intolerancia ortostática; VV: disautonomía vasovagal; POTS: taquicardia postural ortostática.



Cuadro 5.

| Signos y síntomas | Negativo | Resultados               |                        |                                  | $\chi^2$ | p       |
|-------------------|----------|--------------------------|------------------------|----------------------------------|----------|---------|
|                   |          | Intolerancia ortostática | Disautonomía vasovagal | Taquicardia postural ortostática |          |         |
| Mareo             | 19       | 105                      | 70                     | 7                                | 24.97    | 0.000*  |
| Náusea            | 2        | 27                       | 29                     | 6                                |          | 0.005** |
| Diaforesis        | 6        | 90                       | 85                     | 11                               | 28.2     | 0.000*  |
| Cefalea           | 6        | 13                       | 6                      | 1                                |          | 0.138** |
| Fatiga            | 22       | 100                      | 27                     | 8                                | 60.53    | 0.000*  |
| Síncope           | 3        | 395                      | 649                    | 48                               |          | 0.000** |

\* $\chi^2$  Pearson; \*\*prueba exacta de Fisher.

Cuadro 6.

| Signos y síntomas | Tipo de disautonomía     |           |                                  | $\chi^2$ | p       |
|-------------------|--------------------------|-----------|----------------------------------|----------|---------|
|                   | Intolerancia ortostática | Vasovagal | Taquicardia postural ortostática |          |         |
| Mareo             | 105                      | 70        | 7                                | 16.35    | 0.000*  |
| Náusea            | 27                       | 29        | 6                                | 2.48     | 0.29*   |
| Diaforesis        | 90                       | 85        | 11                               | 2.25     | 0.324*  |
| Cefalea           | 13                       | 6         | 1                                |          | 0.118** |
| Fatiga            | 100                      | 27        | 8                                | 59.21    | 0.000*  |
| Síncope           | 395                      | 649       | 48                               | 146.91   | 0.000*  |

\* $\chi^2$  Pearson; \*\*prueba exacta de Fisher.

que en los que resultaron con una prueba de inclinación negativa, lo que insiste en la existencia de disfunción autonómica en estos pacientes; mientras que los pacientes con diagnóstico de disautonomía vasovagal al final de la prueba de inclinación tuvieron frecuencia cardiaca, presión arterial diastólica y media mucho menores que los otros grupos, lo que se ajusta a su definición diagnóstica. La presión arterial diastólica terminó por disminuir en todos los grupos a lo largo de la prueba desde la inclinación; sin embargo, ésta aumentó en los que resultó negativa, lo que constituye una fuerte prueba de un sistema nervioso autónomo funcional capaz de compensar el reto de la prueba de inclinación.

La respuesta de la frecuencia cardiaca desde el inicio de la prueba de inclinación y hasta el

final de la misma fue mayor en los grupos con taquicardia postural ortostática e intolerancia ortostática; en los primeros quizá por su amento paralelo y sostenido de catecolaminas y en los segundos quizá por su capacidad compensatoria; sin embargo, los sujetos con diagnóstico de disautonomía vasovagal tienen finalmente claudicación del sistema nervioso simpático compensatorio con marcada actividad vagal que se representa con disminución de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial sistólica, diastólica y media; incluso resulta interesante que los pacientes con diagnóstico final de disautonomía vasovagal tuvieron desde el inicio de la prueba de inclinación presión arterial sistólica y media menor que el resto de los grupos, lo que quizá sugiere una actividad vasovagal crónica.



## Vontrol®

Respecto a los síntomas, el mareo y la fatiga parecen relacionarse con la intolerancia ortostática, mientras que el presíncope-síncope, con el subtipo de respuesta vasovagal.

Con base en los resultados de la prueba de inclinación en fase pasiva y los síntomas de los pacientes, se calculó especificidad de 89% de síntomas ocurridos a los 70° para intolerancia ortostática, especificidad de 92% para prueba positiva en fase pasiva en el subtipo de respuesta vasovagal y, por último, se calculó especificidad de 97% y valor predictivo positivo de 94% para el resultado positivo de la prueba en fase pasiva para respuestas disautonómicas, resultados muy similares a los reportados en las guías europeas de la sociedad de ritmo cardíaco de 2015.<sup>10</sup>

En relación con los síntomas reportados a lo largo de la prueba de inclinación, llama la atención que los pacientes que resultaron con prueba negativa para disautonomía reportaron con más frecuencia fatiga y mareo, en comparación con el resto de los grupos; sin embargo, el resto de los síntomas, como diaforesis, náuseas y cefalea parecen no ser útiles para diferenciar desde el punto de vista clínico a los distintos grupos diagnósticos, lo que corrobora nuestra hipótesis de la necesidad de realizar la prueba de inclinación para obtener mucho más que simplemente un diagnóstico de disautonomía, sino el tipo de la misma, porque las claras diferencias hemodinámicas entre los distintos grupos exigen tratamientos también distintos para el control adecuado de los pacientes.

### CONCLUSIÓN

En los pacientes con síntomas sugerentes de disautonomía, como fatiga, mareo, náuseas, diaforesis, palpitaciones y cefalea debe realizarse la prueba de inclinación para corroborar la disfunción y establecer su tipo, porque existen claras diferencias hemodinámicas entre los distintos tipos, lo que exige también tratamientos distintos y más específicos para el control adecuado de los pacientes con el aún hoy día llamado síndrome disautonómico.

### REFERENCIAS

1. García-Frade LF, Mas A. Intolerancia ortostática. *Med Int Mex* 2006;22:542-554.
2. Grubb B. Neurocardiogenic syncope. *N Engl J Med* 2005;352:1004-1010.
3. Stewart J. Chronic orthostatic intolerance and the postural tachycardia syndrome (POTS). *J Pediatr* 2004;145:725-730.
4. Weimer L, Williams O. Syncope and orthostatic intolerance. *Med Clin North Am* 2003;87:835-865.
5. Weimer L, Zadeh P. Neurological aspects of syncope and orthostatic intolerance. *Med Clin N Am* 2009;93:427-449.
6. García-Frade LF, Solís-Ayala E, González-Hermosillo, et al. La disautonomía en el mundo real. *Med Int Mex* 2013;29:469-472.
7. Ojha A, McNeely K, Heller E, et al. Orthostatic syndromes differ in syncope frequency. *Am J Med* 2010;123:245-249.
8. Fayyaz K, Amjad M, Ali K. Heart rate and blood pressure responses to orthostatic stress during head-up tilt test. *Pak J Physiol* 2012;8(2).
9. Nilsson D, Sutton R, Tas W, et al. Orthostatic changes in hemodynamics and cardiovascular biomarkers in dysautonomic patients. *PLoS ONE* 10(6):e0128962.
10. Sheldon R, Grubb B, Olshansky B et al. 2015 Heart Rhythm Society Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Postural Tachycardia Syndrome, Inappropriate Sinus Tachycardia, and Vasovagal Syncope. *Heart Rhythm* 2015;12:41-54.





## Diabetes y cáncer ¿es real la asociación?

 LandsteinerScientific®  
abrazando la vida

Duarte MJ<sup>1</sup>, Romero FS<sup>3</sup>, Espinosa LRF<sup>4</sup>, Sánchez RG<sup>2</sup>

### Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 es en la actualidad una de las enfermedades con mayor prevalencia. La asociación que muestra con la aparición de algunos tipos de cáncer es preocupante, dada esta prevalencia. Existe un cuerpo de evidencia observacional sólido en cuanto a esta asociación; sin embargo, el peso de cada uno de los factores que parecen implicados no es concluyente y la información, hasta el momento, es contradictoria. Aunque el tratamiento prescrito para el control de los diabéticos parece tener influencia en la aparición de cáncer, en la actualidad aún no hay un consenso formal para emitir algún tipo de contraindicación. El cáncer debe considerarse una de las complicaciones crónicas de la diabetes, por lo que siempre será prudente iniciar escrutinio en este aspecto en todos los diabéticos.

**PALABRAS CLAVE:** diabetes mellitus, cáncer, tratamiento.

Med Int Méx. 2016 May;32(3):318-329.

## Diabetes and cancer. Is the association real?

Duarte MJ<sup>1</sup>, Romero FS<sup>3</sup>, Espinosa LRF<sup>4</sup>, Sánchez RG<sup>2</sup>

### Abstract

Type 2 diabetes mellitus currently comprises one of the diseases with the highest prevalence. The association that presents with the appearance of some types of cancer is worrisome given this prevalence. There is a solid body of observational evidence for this association, but the weight of each of the factors that seem to be involved is not conclusive and the information so far is contradictory. Although the treatment prescribed in the control of diabetics appears to have influence on the appearance of cancer, currently still there is no formal consensus to issue some kind of contraindication. Cancer should be considered one of the chronic complications of diabetes, so it will always be prudent to start screening in all diabetics in this aspect.

**KEYWORDS:** diabetes mellitus; cancer; treatment

<sup>1</sup> Jefe de la División de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Jefa de Enfermeras, Unidad del Niño Quemado. Hospital General Toluca Dr. Nicolás San Juan, Toluca, Estado de México.

<sup>3</sup> Doctora en Investigación Clínica. Jefa de Enseñanza, Delegación Poniente del Instituto Mexicano del Seguro Social.

<sup>4</sup> Director del Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX, Ciudad de México.

Recibido: 20 de octubre 2015

Aceptado: marzo 2016

### Correspondencia

Dr. Jesús Duarte M  
jesusdm3@yahoo.com.mx

### Este artículo debe citarse como

Duarte MJ, Romero FS, Espinosa LRF, Sánchez RG. Diabetes y cáncer ¿es real la asociación? Med Int Méx. 2016 mayo;32(3):318-329.



*“En igualdad de condiciones, la explicación más sencilla suele ser la correcta”*

GUILLERMO DE OCCAM

## ANTECEDENTES

Existe preocupación cada vez mayor acerca de la posible relación entre diabetes mellitus, especialmente del tipo 2, y la aparición de algunos tipos de cáncer. Desde hace muchos años se notó que la diabetes mellitus y el cáncer son enfermedades que coinciden con mucha frecuencia; además, parece que esta coincidencia tiene relación causal.<sup>1</sup>

Se estima que en 20 años, el número de pacientes con diabetes mellitus en todo el mundo será de 380 millones. Por tanto, si la diabetes se asocia con incremento en la incidencia de cáncer, esto tendrá consecuencias sumamente importantes.<sup>2</sup> Desde 1932 se señalaba mayor frecuencia de cáncer en pacientes diabéticos;<sup>3</sup> en 1959, Joslin<sup>4</sup> advertía acerca de esta asociación, y pese a que cada vez existe más evidencia en favor de esta relación, los posibles mecanismos fisiopatológicos y los factores de riesgo implicados aún no se definen del todo.

Hasta el momento los estudios observacionales realizados demuestran que los pacientes con diabetes mellitus no sólo tienen mayor predisposición a padecer algunos tipos de cáncer que la población en general, sino que la mortalidad por cáncer es mayor. Incluso, algunos autores proponen que es prudente considerar al cáncer una nueva complicación (potencial) de la diabetes mellitus.<sup>5</sup>

La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina parecen tener un papel más claro en la relación diabetes mellitus 2 y cáncer. En el caso de la diabetes mellitus tipo 1, la relación con el cáncer no parece tan evidente, excepto con el cáncer de ovario, en el que el riesgo parece mayor.<sup>6</sup>

Existe evidencia de que los tratamientos prescritos en el diabético tipo 2 que disminuyen el grado de resistencia a la insulina protegen contra la aparición de algunos tipos de cáncer. Asimismo, los tratamientos que incrementan el grado de insulinemia o interactúan con los receptores del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) se relacionan con mayor incidencia.<sup>7,8</sup>

No obstante, aunque la relación entre la diabetes mellitus y la aparición de cáncer, desde el punto de vista observacional, parece sólida, es importante considerar el tiempo necesario para la aparición del cáncer, que es mucho mayor de lo que los estudios epidemiológicos han durado hasta el momento; además de que muchas de esas investigaciones no se diseñaron *exprofeso* para determinar esta asociación.<sup>5</sup>

## Evidencia observacional

Varios estudios de seguimiento de pacientes con diabetes concluyeron que la relación entre diabetes mellitus tipo 2 y cáncer existe, sobre todo estudios realizados antes de 2009. Sin embargo, factores como el grado de control glucémico, los diferentes tratamientos farmacológicos o la existencia de síndrome metabólico no muestran una asociación constante en los diferentes estudios realizados.<sup>9-11</sup>

En 2006, en una muestra de 6,462 pacientes, Inoue y su grupo<sup>12</sup> encontraron incremento de 27% en la incidencia de cáncer en los pacientes con antecedente de diabetes mellitus 2 (RR 1.27; IC95% 1.14-1.42), sobre todo de los cánceres de hígado (RR 2.24; IC95% 1.64-3.04), páncreas (RR 1.85; IC95%, 1.07-3.20) y renal RR 1.92; IC95% 1.06-3.46). La relación es menos evidente en relación con el cáncer de colon y de estómago. En las mujeres, la relación con la aparición del cáncer en pacientes con diabetes mellitus 2 es limítrofe.



En 2005, Swerdlow<sup>6</sup> publicó los resultados de una cohorte de 28,900 pacientes diabéticos tratados con insulina. El riesgo relativo de cáncer estuvo muy cercano a la unidad, excepto para el cáncer de ovario, que resultó de RR=2.4 (IC95 1.22-3.48).

En una cohorte sueca,<sup>13</sup> con 29,187 pacientes y seguimiento de 34 años (1965-1999), se observó incremento en la incidencia de cáncer entre la población de diabéticos (tipo 1) de 20%, con RR de 1.2 (IC95 1.0-1.3).

Asimismo, la población diabética no sólo tiene mayor riesgo de cáncer, sino que la mortalidad también se incrementa.

Uno de los estudios de cohorte más grandes realizados es el de Coughlin, publicado en 2004,<sup>14</sup> en el que luego de un seguimiento de 16 años, se observó que la mortalidad por ciertos tipos de cáncer es mayor en la población de diabéticos que en los no diabéticos.

En un metanálisis publicado en 2010<sup>15</sup> se argumenta que la evidencia hallada es suficiente para concluir que la diabetes mellitus en pacientes con cáncer de mama incrementa el índice de mortalidad en todos los grupos etarios, incluso en cualquier etapa clínica del cáncer. Sin embargo (a criterio de los propios autores), esta asociación está muy lejos de dar luz etiopatológica de esta relación, porque se observó que las pacientes con diabetes mellitus y cáncer tienden a recibir esquemas de tratamiento menos agresivos que sus contrapartes no diabéticas; asimismo, existen más comorbilidades en las pacientes diabéticas y, finalmente, las diabéticas, por su estado de inmunosupresión, tienen más complicaciones durante el tratamiento del cáncer.

El metanálisis realizado por Barone, publicado en 2008,<sup>16</sup> el riesgo relativo de incremento de la mortalidad fue de 1.4 (IC95 1.28-1.55), sobre todo en cáncer de endometrio, mama y de colon.

Sin embargo, es prudente considerar que la relación observada entre diabetes mellitus 2 y cáncer se deba sólo a defectos metodológicos. Los estudios epidemiológicos analíticos observacionales sirven para probar hipótesis para efectos moderados o grandes; sin embargo, para efectos pequeños se requieren estudios a gran escala y con distribución al azar.<sup>10,11,17</sup>

El grado de control glucémico también parece influir en el riesgo de padecer cáncer. Xiling Yang y su grupo, en 2010,<sup>18</sup> luego de seguir una cohorte de 4,623 pacientes, reportaron incremento marcado en la incidencia de cáncer en los pacientes sin administración de insulina en relación con los que la recibían (42.2 vs 10.2 por cada 1,000 personas/año de seguimiento); asimismo, cada punto porcentual de incremento en las concentraciones de HbA1c aumenta el riesgo: riesgo relativo de 1.26 (IC95 1.03-1.55); la administración de insulina tuvo un riesgo relativo de 0.17 (IC 0.09-0.32) en relación con la no administración; sin embargo, existen problemas metodológicos, sobre todo el tiempo de seguimiento que es relativamente corto y que las concentraciones de HbA1c no se recolectaron en todos los pacientes. No obstante, parece que la relación entre hiperglucemia y administración reciente de insulina se asocia con incremento del riesgo y, por otro lado, la administración continuada de la insulina con mejor control glucémico lo disminuye; es probable que la asociación hiperglucemia-concentraciones altas de insulina sean fundamentales para la aparición de cáncer.

En un estudio retrospectivo de 652 pacientes Siddiqui, en 2008,<sup>19</sup> encontró asociación entre las concentraciones altas de HbA1c (mayores de 7.5%) y la existencia de mayor número y tamaño de pólipos adenomatosos colónicos.

La relación entre cada uno de los tipos de cáncer con los que tiene relación la diabetes varía desde



un riesgo un poco mayor a la unidad hasta casi el doble. Existe consistencia en el efecto protector en relación con el cáncer de próstata (Cuadro 1).<sup>1</sup>

### Obesidad y cáncer

Los factores asociados con la obesidad, como la resistencia a la insulina, las concentraciones elevadas de insulinemia y la existencia de un medio proinflamatorio, provocan proliferación celular incrementada, inhiben la apoptosis e incrementan la inestabilidad genómica de ciertas poblaciones celulares.<sup>17,20-22</sup>

La obesidad incrementa el riesgo de muerte y en la actualidad se considera la principal causa prevenible de muerte, incluida la mortalidad por cáncer. Existe una relación evidente del aumento del riesgo de muerte en pacientes con más de 25 kg/m<sup>2</sup> de índice de masa corporal. Los tipos de cáncer con los que existe asociación fuerte son los cánceres endometrial, de vesícula biliar, esofágico (adenocarcinoma), renal, tiroideo, ovárico, de mama y colorrectal. Aunque mantiene significación estadística, la relación es menos fuerte con la leucemia, melanoma, cáncer de

páncreas y linfoma no Hodgkin. Respecto a otros tipos de cáncer (por ejemplo, cáncer de próstata) tiene efecto protector. Asimismo, la mortalidad por cáncer parece incrementarse en la población con obesidad.<sup>23</sup>

### Insulina e IGF-1

Existe relación estrecha entre las concentraciones de insulina, de IGF-1 y la disminución de las proteínas fijadoras de IGF-1. Las concentraciones elevadas de insulina disminuyen las de las proteínas fijadoras de IGF-1, lo que incrementa las concentraciones libres de IGF-1 y 2. Los pacientes obesos y los que padecen diabetes mellitus 2 tienen hiperinsulinemia con las consecuencias descritas. Las acciones mitógenas de la insulina y del IGF-1 se incrementan. Se han demostrado sus acciones procancerígenas de manera independiente de otros factores asociados.<sup>24-26</sup>

Varios estudios encontraron relación estrecha entre el incremento del índice de masa corporal y las concentraciones de insulinemia con la aparición de cáncer, sobre todo el de mama.<sup>18,27</sup>

### Administración de insulinas

El caso de la glargina ilustra la controversia actual en relación con posibles factores terapéuticos que expliquen la mayor incidencia de cáncer en los pacientes diabéticos.<sup>28</sup> En un estudio realizado en Suecia en 2009, en una población de 114,841 pacientes se observó que sólo el grupo de pacientes con cáncer de mama tuvo una relación evidente con la administración de glargina (sin que recibieran otro tipo de insulina), el riesgo relativo informado en este estudio fue de 1.99 (IC95% 1.31- 3.03), ningún otro tipo de cáncer mostró relación tan evidente.<sup>10</sup>

Sin embargo, en otro trabajo publicado también en 2009, en Escocia,<sup>11</sup> pero con seguimiento de cuatro años, esta relación no se comprobó, aun-

**Cuadro 1.** Estudios de riesgos comparativos en cuanto a la aparición de cáncer en población diabética<sup>1</sup>

| Estudio   | Tipo de cáncer | Riesgo           |
|---|----------------|------------------|
| Huxley R, Br J Cancer 2005;92:2076-2098.          | Páncreas       | 1.8 (1.7-1.9)    |
| Larsson SC, J Natl Cancer Inst 2005;97:1679-1687. | Colon          | 1.30 (1.20-1.40) |
| Larsson SC, Int J Cancer 2007;121:856-862         | Mama           | 1.20 (1.12-1.28) |
| Bonovas S, Diabetologia 2004;47:1071-1078.        | Próstata       | 0.91 (0.86-0.96) |
| Friberg E, Diabetologia 2007;50:1365-13674.       | Endometrial    | 2.10 (1.75-2.53) |
| Larsson SC, Diabetologia 2006;49:2819-2823.       | Vejiga         | 1.24 (1.08-1.42) |



que en el estudio el número de casos de cáncer de mama fue anormalmente alto, situación que los autores atribuyen a sesgos de selección de su muestra.

#### Factores implicados. ¿La asociación es real?

Varios estudios hallaron relación entre la diabetes mellitus tipo 2 y la aparición de varios tipos de cáncer.<sup>29-34</sup> En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 existe mayor secreción de insulina, en un intento compensatorio de mantener concentraciones normales de glucemia; sin embargo, la insulina también tiene funciones como factor de crecimiento. Las células tumorales tienen gran cantidad de receptores de insulina, por lo que la insulina puede favorecer el crecimiento y proliferación de este tipo de células. Los estudios que han intentado hallar una asociación entre los tratamientos basados en la administración de insulina para el control glucémico han dado resultados discordantes. Mientras algunos parecen demostrar una asociación positiva (incluso con evidencia de que la asociación es dependiente de la dosis y que la glargina implica mayor riesgo) entre la administración de insulina y la incidencia de cáncer, otros estudios no han encontrado evidencia clara de esta asociación.<sup>9-11,21,32,33</sup>

Los diferentes tipos de insulina exógena tienen grados distintos de afinidad a los receptores del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1). La glargina es el tipo de insulina que más afinidad tiene con el IGF-1 y tiene el mayor efecto mitogénico *in vitro*.

La relación entre la administración de glargina y algunos tipos de cáncer es inconstante. El riesgo encontrado va desde no significativo hasta riesgo relativo de 1.44 (IC 1.23-1.67); además, en otros estudios este riesgo es dependiente de la dosis, con dosis de 50 U al día el riesgo es de 1.31 (IC 1.20-1.42).<sup>17</sup>

El caso del cáncer de próstata es muy interesante. En relación con este cáncer, parece que la incidencia es menor entre los pacientes diabéticos, incidencia que se incrementa cuando se administra glargina. Por un lado, los pacientes diabéticos parecen tener incidencia menor de cáncer; además, la administración de insulina diferente a la glargina parece disminuir la probabilidad de cáncer, a diferencia de los que reciben glargina, en los que este efecto protector desaparece y se observa mayor incidencia de cáncer de próstata en pacientes que reciben glargina. Sin embargo, ninguna de estas observaciones tuvo significación estadística.<sup>2,34-36</sup>

Con la información anterior parece que es más probable que la diabetes mellitus en general, pero especialmente la tipo 2, tenga una relación directa con la aparición de algunos tipos de cáncer.

La siguiente pregunta es: ¿cómo se explica esta asociación en términos fisiopatológicos?

Muchos autores piensan que las concentraciones elevadas de glucosa e insulina juegan un papel preponderante. Existe evidencia de una relación directa entre la glucemia y la aparición de cáncer. Hasta el momento las concentraciones de glucosa en ayuno, así como los incrementos en las cifras de glucosa y de hemoglobina glucosilada, muestran relación directa con la aparición de cáncer.<sup>37-40</sup>

Sin embargo, existen estudios que no encuentran diferencia en la prevalencia de cáncer entre los pacientes con tratamiento intensivo para el control de la glucemia y los pacientes que reciben tratamiento convencional; sin embargo, la metodología utilizada muestra defectos para determinar esta relación por sí misma.<sup>19,41-43</sup>

La administración de metformina disminuye la incidencia de cáncer en comparación con la ad-



ministración de sulfonilureas, especialmente en pacientes con concentraciones bajas de HDL.<sup>44-46</sup> Incluso, la metformina se administra como agente coadyuvante en el tratamiento de algunos cánceres, como el de mama y el colorrectal.<sup>44,47</sup>

El problema actual consiste en definir la relación aparentemente clara entre la diabetes mellitus 2 y la aparición de ciertos tipos de cáncer. Esto se complica mucho a la luz de los diseños usados en los estudios observacionales realizados hasta ahora. Parece que la hiperglucemia por sí misma no explica completamente este hecho y es más plausible el papel que juega la hiperinsulinemia y el GFI-1.<sup>48</sup> No obstante, existe una cantidad importante de factores que influyen en la aparición del cáncer y muchos de ellos están implícitos en los pacientes diabéticos; por ejemplo, parece que el grado de control influye en la aparición del cáncer. A mayor concentración de HbA1, el riesgo es mayor; sin embargo, es difícil determinar la participación del tipo de fármaco, la dieta del paciente y muchos otros factores implicados en su estilo de vida y el grado de control glucémico.<sup>19,49-55</sup>

Tal es el problema con los estudios actuales, que Johnson y Edwin argumentan que los estudios observacionales realizados hasta la fecha son parte del problema de hallar esta relación entre diabetes mellitus 2 y cáncer y que están muy lejos de ser la solución.<sup>56</sup>

No obstante, es innegable la evidencia de que los factores epidemiológicos asociados con diabetes se relacionan también con la aparición de cáncer. El Estudio de Salud de Enfermeras, iniciado en 1976 en Estados Unidos, encontró mayor incidencia de cáncer renal entre la población de pacientes diabéticas, riesgo que se incrementaba si la diabetes se asociaba con obesidad e hipertensión. En relación con la garga, la mayor parte de las pacientes incluidas en el estudio iniciaron la administración de esta

insulina a partir de 2006, por lo que el tiempo de administración es demasiado corto para poder observar alguna relación firme.<sup>21,57-59</sup>

### Fisiopatogenia

La obesidad, la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y las concentraciones elevadas de IGF-1 mantienen una relación fisiopatológica muy estrecha, sobre todo en la conformación del síndrome metabólico.<sup>57</sup>

Hasta el momento parece claro que la asociación entre diabetes mellitus 2 y cáncer se debe, en general, a las acciones mitogénicas de la insulina y del IGF-1. Normalmente, el IGF-1 se une a las proteínas fijadoras de IGF-1; de estas existen varios tipos, la proteína fijadora IGF-1 tipo 3 une 90% de los IGF-1 y 2.<sup>59,60</sup>

Durante los estados de hiperinsulinemia crónica, los tipos de proteínas fijadoras de IGF disminuyen, lo que genera mayores concentraciones séricas libres de IGF-1 y 2. La obesidad genera resistencia a la insulina y un estado de hiperinsulinemia. Es bien conocida la relación entre obesidad y algunos tipos de cáncer, sobre todo el de mama. Asimismo, la sobreestimulación de los receptores de insulina, sobre todo el del tipo A, junto con la sobreestimulación de los receptores de IGF-1 genera efectos mitogénicos. Los receptores de insulina tipo A y los de IGF-1 están aumentados en la etapa de desarrollo fetal y en las células cancerígenas, lo que parece confirmar que los cambios hormonales observados en la diabetes mellitus 2 y la obesidad tienen relación con la aparición de cáncer. Además, la obesidad y la diabetes mellitus 2 tienen un perfil proinflamatorio en común, que también participa en la génesis de cáncer.<sup>40,61</sup>

Se ha observado una relación muy estrecha entre la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad y el síndrome metabólico y la aparición de cáncer.



Sin embargo, en la diabetes mellitus 1 también se observa incremento de los casos de cáncer, aunque la evidencia no es tan fuerte como en la diabetes mellitus 2.<sup>13</sup>

Si bien la diabetes mellitus 2 tiene una asociación muy estrecha con la obesidad y con el síndrome metabólico, en el estudio *Nurse Health Study*, de Estados Unidos,<sup>59</sup> se encontró que el cáncer renal ocurre en el doble de ocasiones en pacientes diabéticas, en comparación con las no diabéticas; en otro estudio con análisis multivariado en el que también se contempló la existencia de obesidad, el cáncer se incrementó en 60% en la población con diabetes mellitus 2, lo que confirma los efectos independientes de la diabetes mellitus 2 en la incidencia de cáncer.

### Mecanismos fisiopatológicos

#### Hiperglucemia

La hiperglucemia por sí sola tiene asociación con la aparición de cáncer menos clara. Sin embargo, esta posible asociación no puede descartarse. Asimismo, el tratamiento antihiperglucemia no tiene suficiente evidencia en el aumento del riesgo, aunque la metformina parece consistente en cuanto a un efecto protector. De tal manera que en la actualidad no hay ninguna contraindicación formal para la administración de cualquiera de los fármacos prescritos para el tratamiento de la diabetes.

Los mecanismos fisiopatológicos que tratan de explicar la asociación entre diabetes mellitus 2 y cáncer son variados. Los factores que ambas enfermedades comparten son muchos y es difícil aclarar una relación específica entre ellos; sin embargo, los estudios observacionales dan sustento a la sospecha de que la hiperglucemia *per se* sea un factor etiológico de la relación diabetes mellitus 2-cáncer.<sup>61</sup> Incluso, la mayor relación parece ser con las concentraciones de glucosa en ayuno.<sup>7,62,63</sup>

Aunque el nivel crónico de hiperglucemia también ha demostrado una asociación interesante, con cada incremento de glucemia de 1 mmol/L, la posibilidad de aparición de cáncer o la mortalidad se incrementa en 10 a 20%, sin importar el género. Los incrementos porcentuales de HbA1c incrementan también la posibilidad de cáncer 1.26 veces (IC 1.03-1.55).<sup>7</sup>

#### El efecto Warburg

El 1924, Otto Warburg demostró la existencia de glucólisis como la principal vía de producción de energía de las células tumorales, en lugar de fosforilación oxidativa, a pesar de concentraciones adecuadas de oxígeno. Esta vía metabólica implica un gasto importante de energía. Está demostrado que las células tumorales metabolizan hasta 200 veces más glucosa que los tejidos normales y que el fenotipo de glucólisis está ampliamente distribuido en las células cancerosas. Según Warburg, las mitocondrias pueden estar dañadas en las células tumorales; sin embargo, este mismo efecto se observa en células en fase de proliferación. Esta situación tiene un significado preponderante porque la mitocondria no sólo realiza la glucólisis aeróbica en las células, sino que también controla los procesos apoptóticos.<sup>47</sup> También se ha demostrado que la dependencia de la glucólisis para la producción de energía es cada vez más marcada según el grado de anaplasia de las células.

#### Hiperinsulinemia

Los diabéticos tipo 2 tienen grados variables de resistencia a la insulina y concentraciones elevadas de insulinemia. La insulina tiene efectos metabólicos, pero también propiedades mitógenas. La insulina se une de manera parcial al receptor membranal de IGF-1, por lo que en estados de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia los efectos derivados de esta unión se incrementan, sobre todo los de tipo mitógeno.



Además, existe incremento en la forma libre del IGF-1 consecuente a la disminución de las concentraciones de la proteína fijadora de IGF-1. Todos estos eventos conducen a la proliferación, crecimiento y desarrollo excesivos de ciertas poblaciones celulares cancerígenas.

#### *Insulina e IGF-1*

La insulina y el eje IGF-1 tienen un papel determinante y complementario en el metabolismo y crecimiento celular. En cuanto a los efectos en el metabolismo celular, la insulina tiene un efecto principalmente a corto plazo, mientras que el IGF-1 tiene efectos más prolongados, disminuye también la apoptosis y es un factor necesario para la progresión del ciclo celular. Más de 90% del IGF-1 está unido a la proteína fijadora del IGF-1 tipos 1 y 2 (PFIGF-1 y 2), que limita la acción del factor libre. Además, ejerce de manera directa un efecto inhibitorio en las células blanco.<sup>17</sup>

Diferentes tipos de células cancerosas expresan receptores para el IGF-1 que, al unirse a ese factor, disminuye de manera importante la apoptosis y favorece la progresión del ciclo replicativo celular. Por lo que sus acciones son fundamentales en lesiones premalignas y malignas. Además, también el IGF-1 tiene acciones de neovascularización.<sup>7</sup>

Asimismo, la insulina también estimula el crecimiento de células normales y cancerígenas. Estos efectos mitogénicos son mediados vía IGF-1, pero se observan cuando las concentraciones de insulina son muy superiores a las fisiológicas; además, las concentraciones de IGF-1 se incrementan en la medida que las concentraciones de insulina también se elevan. Además, la producción hepática de la PFIGF-1 disminuye en la medida que se incrementan las concentraciones de insulina.<sup>62</sup>

El incremento en el índice de masa corporal se asocia con aumento del riesgo de padecer

múltiples tipos de cáncer; a su vez, la obesidad también se asocia con resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y formación de citocinas proinflamatorias, que también tienen efectos procarcinogénicos.

La disminución de la obesidad asociada con la búsqueda intencionada de cáncer en pacientes con riesgo sigue siendo una estrategia obligada en la práctica clínica.<sup>62</sup>

La hiperinsulinemia tiene ciertos efectos que explican la asociación entre diabetes mellitus 2 y algunos tipos de cáncer. La insulina tiene efectos metabólicos, pero también efectos mitogénicos. Estos últimos se ven incrementados cuando existe resistencia a la acción de la insulina, por lo que los efectos mitogénicos son ampliados como efecto colateral. Los efectos mitogénicos se producen al interactuar la insulina con el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1r) y este receptor se sobreexpresa en las células tumorales. Además, la hiperinsulinemia disminuye las concentraciones de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) unidas a proteínas, por lo que las concentraciones libres de ese factor se incrementan e interactúan mucho más con su receptor correspondiente. Estos eventos pueden explicar la acción de la insulina sobre la prevalencia, proliferación y crecimiento de lesiones precancerígenas.<sup>2,17</sup>

Al unir ambos fenómenos podría sospecharse que, en primer lugar, las concentraciones incrementadas de insulina con el aumento consecuente en sus efectos mitogénicos, así como la sobreexpresión y sobreestimulación de los receptores de IGF-1, inician cambios genéticos en ciertas poblaciones celulares.

#### *Fármacos*

Los diferentes tratamientos han mostrado inconsistencias en cuanto a su relación con el





cáncer. Sin embargo, la hiperglucemia junto con hiperinsulinemia favorece la aparición de cáncer, por lo que los fármacos que las disminuyen tienen un cierto efecto protector, mientras que los que las incrementan tienen un efecto predisponente,<sup>2</sup> a excepción de la metformina, que parece tener un efecto protector consistente. Los resultados discordantes pueden explicarse con base en el tiempo. La evolución de la mayor parte de los cánceres requiere un tiempo mucho mayor del que se utiliza como seguimiento en los diferentes estudios observacionales del tratamiento de la diabetes, además de que muchos de estos estudios no se diseñaron para este fin.

La metformina tiene un efecto protector, sobre todo contra el cáncer de colon, hepatocelular y pulmonar;<sup>62</sup> en relación con la tiazolidinedionas, el riesgo de cáncer colorrectal, pulmonar y de mama disminuye,<sup>63</sup> pero es evidente el incremento en el riesgo de cáncer vesical,<sup>64</sup> pero esta relación depende de la dosis acumulada y el tiempo de administración (más de 28 g y más de 24 meses de administración).<sup>65,66</sup>

En relación con las incretinas, debido a que son medicamentos relativamente nuevos, es difícil tener evidencia sólida. Es posible que este tipo de fármacos tenga más relación en una primera instancia con pancreatitis crónica y que esto dé paso al cáncer pancreático. Aún falta evidencia para sustentar estas sospechas.<sup>17</sup>

En relación con las insulinas, los resultados son muy dispares y es difícil sacar conclusiones, por lo que la contribución de las diferentes opciones terapéuticas a la aparición de cáncer es muy limitada, si es que existe. De hecho, no hay una contraindicación formal para la administración de cualquier opción terapéutica para el control del paciente diabético. Las ventajas actuales del tratamiento son mayores que el riesgo leve de padecer algún tipo de cáncer.<sup>17</sup>

## CONCLUSIÓN

La evidencia que sustenta la asociación entre diabetes mellitus 2 y ciertos tipos de cáncer parece sólida. Esta asociación, incluso, puede ser mayor si los estudios epidemiológicos al respecto tuvieran un número mucho mayor de pacientes y el seguimiento también fuera mayor.

La hiperinsulinemia, las concentraciones elevadas de la forma libre del IGF-1 y la sobreestimulación de los receptores de insulina y de IGF-1 provocan cambios mitogénicos que dan paso al desarrollo de poblaciones celulares cancerosas.

La diabetes no sólo se relaciona con la aparición de cáncer, sino que incrementa la mortalidad en los pacientes ya diagnosticados con una neoplasia.

Aunque de manera general no existe suficiente evidencia para contraindicar algún tipo de tratamiento actual para el control de los pacientes diabéticos, parece evidente que, por un lado, la administración de metformina confiere cierto grado de protección contra el cáncer y, por otro, que la asociación hiperglucemia-hiperinsulinemia tiene un papel muy importante en la aparición del cáncer.

Es importante considerar que la obesidad, la resistencia a la insulina o el aumento en las concentraciones de IGF-1 e insulina (o las tres) se asocian con muchos de los cánceres relacionados con la diabetes mellitus que afectan a la población no diabética. Esto sugiere que la hiperglucemia *per se* no sea esencial para la aparición del cáncer. Las concentraciones elevadas de insulina y de IGF-1 tienen una relación más evidente. Sin embargo, el grado de descontrol metabólico se relaciona con la posibilidad de padecer cáncer; esto evidenciado por la relación entre las concentraciones de HbA1c y el riesgo



de cáncer; sin embargo, estos pacientes también tienen con mucha frecuencia cifras elevadas de insulina y, por tanto, de IGF-1, además de bajas concentraciones de la proteína fijadora.

La influencia de los fármacos prescritos para el control glucémico como factor de riesgo de cáncer tiene muchas limitaciones; sobre todo por la dificultad de poder evidenciar efectos individuales en cuanto a la medición del riesgo. Sin embargo, los tratamientos que incrementan la sensibilidad a la insulina y que favorecen la disminución de sus concentraciones séricas, que también disminuyen las concentraciones del IGF-1, además de incrementar la síntesis hepática de la proteína fijadora, disminuyen el riesgo de cáncer.

## REFERENCIAS

1. Chowdhury TA. Diabetes and cancer. *QJM* 2010;103:905-915.
2. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cáncer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1103-1123.
3. Wilson EB, Maher HC. Cancer and tuberculosis with some comments on cancer and other diseases. *Am J Cancer* 1932;16:227-250.
4. Joslin EP, Lombard HL, Burrows RE, Manning MD. Diabetes and cancer. *N Engl J Med* 1959;260:486-488.
5. Buysschaert M, Sadikot S. Diabetes and cancer: a 2013 synopsis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2013;7:247-250.
6. Swerdlow AJ, Laing SP, Qiao Z, Slater SD, et al. Cancer incidence and mortality in patients with insulin-treated diabetes: a UK cohort study. *Br J Cancer* 2005;92:2070-2075.
7. Giovannucci E. Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. *J Nutr* 2001;131:3109-3120.
8. Weinstein D, Simon M, Yehezkel E, Laron Z, Werner H. Insulin analogues display IGF-I-like mitogenic and anti-apoptotic activities in cultured cancer cells. *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25:41-49.
9. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009;52:1732-1744.
10. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, et al. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009;52:1745-1754.
11. Colhoun HM, SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 2009;52:1755-1765.
12. Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, et al. Diabetes mellitus and the risk of cancer, results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med* 2006;166:1871-1877.
13. Zendejdel K, Nyrén O, Ostenson CG, Adami HO, et al. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1797-1800.
14. Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, Petrelli J, Thun MJ. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 2004;159:1160-1167.
15. Peairs KS, Barone BB, Snyder CF, Yeh HC, et al. Diabetes mellitus and breast cancer outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2011;29:40-46.
16. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Peairs KS, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2754-2764.
17. Handelsman Y, Leroith D, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, et al. Diabetes and cancer—an AACE/ACE consensus statement. *Endocr Pract* 2013;19:675-693.
18. Yang X, et al. Associations of hyperglycemia and insulin usage with the risk of cancer in type 2 diabetes: the Hong Kong diabetes registry. *Diabetes* 2010;59:1254-1260.
19. Siddiqui AA, Maddur H, Naik S, Cryer B. The association of elevated HbA1c on the behavior of adenomatous polyps in patients with type-II diabetes mellitus. *Dig Dis Sci* 2008;53:1042-1047.
20. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010;33:1674-1685.
21. Morris PG, Hudis CA, Giri D, et al. Inflammation and increased aromatase expression occur in the breast tissue of obese women with breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:1021-1029.
22. Subbaramaiah K, Howe LR, Bhardwaj P, Du B, et al. Obesity is associated with inflammation and elevated aromatase expression in the mouse mammary gland. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:329-346.
23. Adams TD, Stroup AM, Gress RE, et al. Cancer incidence and mortality after gastric bypass surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:796-802.
24. Zhang H, Fagan DH, Zeng X, Freeman KT, et al. Inhibition of cancer cell proliferation and metastasis by insulin receptor downregulation. *Oncogene* 2010;29:2517-2527.
25. Arteaga CL, Kitten LJ, Coronado EB, et al. Blockade of the type I somatomedin receptor inhibits growth of human breast cancer cells in athymic mice. *J Clin Invest* 1989;84:1418-1423.



26. Arteaga CL, Osborne CK. Growth inhibition of human breast cancer cells *in vitro* with an antibody against the type I somatomedin receptor. *Cancer Res* 1989;49:6237-6241.
27. Del Giudice ME, Fantus IG, Ezzat S, McKeown-Eyssen G, et al. Insulin and related factors in premenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 1998;47:111-120.
28. Hirose K, Toyama T, Iwata H, Takezaki T, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I and breast cancer risk in Japanese women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2003;4:239-246.
29. Home PD, Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. *Diabetologia* 2009;52:2499-2506.
30. Buysschaert M, Buysschaert B. Insulines et cancers (y compris du sein): un synopsis de quatre études contradictoires. *Louvain Med* 2009;128:265-269.
31. Dejgaard A, Lynggaard H, Rastam J, et al. No evidence of increased risk of malignancies in patients with diabetes treated with insulin detemir: a metaanalysis. *Diabetologia* 2009;52:2507-2512.
32. Chang CH, Toh S, Lin JW, et al. Cancer risk associated with insulin glargine among adult type 2 diabetes patients—a nationwide cohort study. *PLoS One* 2011;6:21368.
33. Ruiter R, Visser LE, van Herk-Sukel MPP, et al. Risk of cancer in patients on insulin glargine and other insulin analogues in comparison with those on human insulin: results from a large population-based follow-up study. *Diabetologia* 2012;55:51-62.
34. Colmers IN, Bowker SL, Tjosvold LA, Johnson JA. Insulin use and cancer risk in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies *Diabetes Metabo* 2012;38:485-506.
35. Nicolucci A. Epidemiological aspects of neoplasms in diabetes. *Acta Diabetologica* 2010;47:87-95.
36. Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidem Biomar Prev* 2006;15:2056-2062.
37. Hong SK, Oh JJ, Byun SS, Hwang SI, et al. Impact of diabetes mellitus on the detection of prostate cancer via contemporary multi ( $\geq 12$ )-core prostate biopsy. *Prostate* 2012;72:51-57.
38. Simon D, Charles MA, Lahlou N, Nahoul K, et al. Androgen therapy improves insulin sensitivity and decreases leptin level in healthy adult men with low plasma total testosterone: a 3-month randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2001;24:2149-2151.
39. Frayling TM, Colhoun H, Florez JC. A genetic link between type 2 diabetes and prostate cancer. *Diabetologia* 2008;51:1757-1760.
40. Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptege S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829-841.
41. Stattin P, Björ O, Ferrari P, et al. Prospective study of hyperglycemia and cancer risk. *Diabetes Care* 2007;30:561-567.
42. Stocks T, Rapp K, Bjørge T, et al. Blood glucose and risk of incident and fatal cancer in the metabolic syndrome and cancer project (me-can): analysis of six prospective cohorts. *PLoS Med* 2009;6:1000201.
43. Johnson JA, Bowker SL. Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes: a meta-analysis of major trials. *Diabetologia* 2011;54:25-31.
44. Stefansdottir G, Zoungas S, Chalmers J, et al. Intensive glucose control and risk of cancer in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011;54:1608-1614.
45. Gerstein HC. Does insulin therapy promote, reduce, or have a neutral effect on cancers. *J Am Med Assoc* 2010;303:446-447.
46. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. Preliminary communication: glycated hemoglobin, diabetes, and incident colorectal cancer in men and women: a prospective analysis from the European Prospective Investigation into cancer-Norfolk study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:915-919.
47. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009;324:1029-1033.
48. Pollak MN. Insulin, insulin-like growth factors, insulin resistance, and neoplasia. *Am J Clin Nutr* 2007;86:820-821.
49. Le Roith D. Seminars in medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. Insulin-like growth factors. *N Engl J Med* 1997;336:633-640.
50. Ruiter R, et al. Lower risk of cancer in patients on metformin in comparison with those on sulfonylurea derivatives: results from a large population-based follow-up study. *Diabetes Care* 2012;35:119-124.
51. Yang X, So WY, Ma RC, Kong AP, et al. Low HDL cholesterol, metformin use, and cancer risk in type 2 diabetes: the Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Care* 2011;34:375-380.
52. Skinner HD, et al. Metformin use and improved response to therapy in rectal cancer. *Cancer Med* 2013;2:99-107.
53. Dowling RJ, Zakikhani M, Fantus IG, Pollak M, Sonenberg N. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells. *Cancer Res* 2007;67:10804-10812.
54. Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraro C, Menendez JA. The antidiabetic drug metformin suppresses HER2 (erbB-2) oncoprotein overexpression via inhibition of the mTOR effector p70S6K1 in human breast carcinoma cells. *Cell Cycle* 2009;8:88-96.
55. Hirsch HA, Iliopoulos D, Tschichl PN, Struhl K. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. *Cancer Res* 2009;69:7507-7511.
56. Johnson JA, Gale EA. Diabetes, insulin use, and cancer risk: are observational studies part of the solution—or part of the problem? *Diabetes* 2010;59:1129-1131.
57. Joh HK, Willett WC, Cho E. Type 2 diabetes and the risk of renal cell cancer in women. *Diabetes Care* 2011;34:1552-1556.



58. Habel LA, Danforth KN, Quesenberry CP, Capra A, et al. Cohort study of insulin glargine and risk of breast, prostate, and colorectal cancer among patients with diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:3953-3960.
59. Renehan A, Smith S, Kirkman MS. Linking diabetes and cancer: a consensus on complexity. *Lancet* 2010;375:2201-2202.
60. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, et al. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *J Am Med Assoc* 2005;293:194-202.
61. Rajah R, Valentini B, Cohen P. Insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 induces apoptosis and mediates the effects of transforming growth factor-beta1 on programmed cell death through a p53 and IGF-independent mechanism. *J Biol Chem* 1997;272:12181-12188.
62. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:33411.
63. Colmers IN, Bowker SL, Johnson JA. Thiazolidinedione use and cancer incidence in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2012;38:475-484.
64. Colmers IN, Bowker SL, Majumdar SR, Johnson JA. Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2012;184:675-683.
65. Azoulay L, Yin H, Filion KB, et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. *BMJ* 2012;344:3645.
66. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011;34:916-922.

#### 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](http://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.



## Antibiótico más relacionado con colitis por antimicrobianos en pacientes hospitalizados

Sierra-Hernández A<sup>1</sup>, Estrada-Hernández LO<sup>2</sup>

### Resumen

En el ámbito hospitalario, la colitis asociada con antibióticos se ha convertido en una infección nosocomial importante en todo el mundo. La interrupción del microbioma es un factor importante que permite el crecimiento de esporas de *Clostridium difficile* en el colon, lo que resulta en infección. Los estudios indican que se necesita al menos 12 meses para que el microbioma empiece a regularizarse tras siete días de administración continua de clindamicina; por ello se recomienda la prescripción de antibióticos de manera discriminada. En México carecemos de información suficiente que nos permita conocer la casuística de estas infecciones y de esta manera, realizar la prevención adecuada. Este artículo incluye datos estadísticos de los pacientes que tuvieron infecciones asociadas con *Clostridium difficile* por antimicrobianos, de manera nosocomial, en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos.

**PALABRAS CLAVE:** colitis asociada con antibióticos, *Clostridium difficile*, infecciones asociadas.

Med Int Méx. 2016 May;32(3):330-340.

## Antibiotic most related to colitis due to antimicrobial in hospitalized patients.

Sierra-Hernández A<sup>1</sup>, Estrada-Hernández LO<sup>2</sup>

### Abstract

In the hospital setting antibiotic-associated colitis has become an important nosocomial infection worldwide. The interruption of the microbiome is important to enable the growth of spores of *Clostridium difficile* in the colon and develop an infection; studies show that it takes at least 12 months before to start to regularise the microbiome after seven days of continuous administration of clindamycin; therefore it is recommended the administration of antibiotics in a discriminatory way. In Mexico we lack enough information to enable us to know the casuistry of such infections in order to perform the appropriate prevention. This article includes statistical data on patients who have developed *Clostridium difficile* infection by antimicrobials, in a nosocomial manner, at Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, Mexico City.

**KEYWORDS:** colitis due to antimicrobial; *Clostridium difficile*; related infections



<sup>1</sup> Estudiante de Medicina, Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía, Instituto Politécnico Nacional.

<sup>2</sup> Coordinadora de Medicina Preventiva, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

Recibido: 9 de noviembre 2015

Aceptado: marzo 2016

### Correspondencia

Dra. Laura Olivia Estrada Hernández  
aspirinamed@yahoo.com.mx

### Este artículo debe citarse como

Sierra-Hernández A, Estrada-Hernández LO. Antibiótico más relacionado con colitis por antimicrobianos en pacientes hospitalizados. Med Int Méx. 2016 mayo;32(3):330-340.



**Italmex**  
P H A R M A

## ANTECEDENTES

El género *Clostridium* incluye más de 200 especies<sup>1</sup> y *Clostridium difficile* es la especie más común causante de diarrea infecciosa adquirida en el hospital. Es un bacilo esporulado, anaerobio, grampositivo, reconocido como el agente causante de un amplio espectro de enfermedades intestinales, que van desde una infección asintomática o diarrea leve de alivio espontáneo, hasta manifestaciones clínicas más graves, como colitis pseudomembranosa y megacolon tóxico.<sup>2,3</sup>

Con los años se ha visto un incremento en la incidencia de este tipo de infecciones, en la tasa de severidad y mortalidad y en la tasa de falla del tratamiento de estas infecciones.<sup>4</sup>

En México carecemos de información suficiente que nos permita conocer la casuística de estas infecciones, de ahí la importancia de registrar los casos encontrados, y de esta manera realizar la prevención adecuada.

### Factores de virulencia de *Clostridium difficile*

No todos los individuos colonizados por *este organismo resultan con* infecciones asociadas con *Clostridium difficile*, porque la patogenicidad de esta bacteria está directamente relacionada con la expresión de sus factores de virulencia y la fortaleza del sistema inmunológico del huésped.<sup>3,5</sup>

Varios factores de virulencia se han descrito en *Clostridium difficile*, como fimbrias, flagelos, enzimas proteolíticas y proteínas superficiales, lo que contribuye a que la enfermedad se establezca en diferentes etapas durante el proceso de infección.

Otro de los factores que contribuye al proceso de infección y transición de *Clostridium difficile* es la capacidad que le dan sus esporas de persistir durante meses en el ambiente hospitalario;

cuando las cepas de *Clostridium difficile* son expuestas *in vitro* a concentraciones subinhibitorias de desinfectantes sin cloruro, aumenta su capacidad de esporular.

Estos factores de virulencia pueden contribuir a la patogénesis de *Clostridium difficile*, aunque los factores principales de virulencia son una enterotoxina (TcdA) y una citotoxina (TcdB); de manera usual, ambas están presentes en las heces de pacientes con colitis asociada con antibióticos,<sup>3,6</sup> aunque TcdB es 10 veces más potente para dañar la mucosa colónica.

### NAP-1/BI/027

Basados en el análisis de ARN, *Clostridium difficile* se divide en 11 grupos, en los que las especies clínicamente significativas pertenecen al grupo 1.<sup>7</sup> Diversos estudios demostraron que la cepa NAP-1/BI/027 (*Clostridium difficile* North American pulsed-field [NAP] type 1/REA type BI/PCR ribotype 027) es una de las más peligrosas de esta especie. Algunas de sus características es que produce mayor cantidad de toxinas A y B, tiene resistencia a las flouoroquinolonas, produce toxina binaria, relacionada con toxina iota de *C. perfringens*; esta última tiene actividad necrosante y aumenta la permeabilidad vascular y tiene delección del TcdC, responsable de la inhibición de la producción de toxinas.

### Infecciones asociadas con *Clostridium difficile*

Antes se creía que *Clostridium difficile* podría ser un microorganismo comensal, especialmente en la flora fecal de recién nacidos. Hoy día se sabe que *Clostridium difficile* es el agente infeccioso nosocomial más común; sus reservorios son los pacientes, el personal médico y el ambiente hospitalario en general; el mayor riesgo de padecer una infección asociada con *Clostridium difficile* es la exposición a antibióticos en los dos a tres meses anteriores en que aparece esta infec-



ción,<sup>5,8</sup> misma que es exclusiva del colon.<sup>9</sup> Sin embargo, los síntomas no aparecen en todos los pacientes colonizados, sólo las cepas toxigénicas producen la enfermedad, y sólo podremos hablar de una infección asociada con *Clostridium difficile* cuando se haya detectado toxina A, B, o ambas, de esta bacteria, porque no todos los pacientes que tienen *Clostridium difficile* producen toxinas en ese momento.

### Factores de riesgo

#### Antibióticos

La administración de antibióticos aumenta el riesgo de brote 7 a 10 veces, durante el tratamiento y hasta un mes después; además, aumenta el riesgo tres veces después de dos meses del término de éste.<sup>10</sup>

Cualquier antibiótico puede provocar una infección asociada con *Clostridium difficile*; sin embargo, algunos estudios demostraron que las flouroquinolonas y cefalosporinas son agentes de alto riesgo en estas infecciones causadas por la cepa endémica BI/NAP1/027; estos hallazgos se han relacionado con el incremento en la resistencia de esta cepa de *Clostridium difficile* a este tipo de antibióticos.<sup>11,12</sup>

La prescripción de flouroquinolonas y cefalosporinas ha aumentado debido, entre otras causas, al incremento de las resistencias a la penicilina, las alergias a los betalactámicos, la comodidad de su posología y su amplio espectro antibacteriano.<sup>13</sup>

De manera general, los antibióticos más relacionados con las infecciones asociadas con *Clostridium difficile* son clindamicina, con mayor riesgo; ceftriaxona, asociada con mayor frecuencia por su prescripción más extendida; y levofloxacino, asociado con cepas más virulentas y resistentes. No es necesario que el número de antibióticos administrados sea alto, pues un

solo antibiótico es suficiente para padecer una infección asociada con *Clostridium difficile*.<sup>10</sup>

#### Otros

Asimismo, otros factores de riesgo importantes son:<sup>14</sup> edad avanzada (las personas de más de 65 años tienen riesgo 10 veces mayor), pacientes inmunodeprimidos (enfermedades concomitantes), estancia hospitalaria prolongada, enfermedad inflamatoria intestinal, supresión de ácido gástrico (inhibidores de la bomba de protones, antihistamínicos H2), laxantes, nutrición enteral, cirugías gastrointestinales, obesidad, quimioterapia, trasplante de células madre hematopoyéticas.<sup>7</sup>

#### Trasmisión

Por vía fecal-oral:<sup>14</sup> ingestión de esporas en alimentos contaminados, trasmisión entre pacientes del mismo cuarto; reservorios: cuartos de pacientes, manos, ropa de cama, estetoscopios, batas del personal médico.

#### Patogenia

Los adultos saludables con flora equilibrada usualmente son resistentes a la colonización de *Clostridium difficile*, pues la infección se previene por la función de barrera del microbioma;<sup>9</sup> sin embargo, algunos estudios demostraron que la supresión del microbioma desde el inicio, durante y al final del tratamiento con antibióticos facilita la colonización por *Clostridium difficile*.<sup>5</sup> Una vez que se produce una interrupción y que el sujeto está expuesto a esporas exógenas de *Clostridium difficile*, éstas empiezan a germinar y las células vegetativas se multiplican; luego, *Clostridium difficile* puede penetrar la capa mucosa en el aparato intestinal y adherirse a los enterocitos, que es la primera etapa de colonización. La segunda etapa se establece después de que la bacteria comienza a producir sus toxinas



**Italmex**  
P H A R M A

TcdA y TcdB, que causan la desorganización del citoesqueleto y con ello la redondez y apertura de las uniones GAP del epitelio; de esta manera irrumpe la integridad del tejido. En conjunto, todo esto causa la secreción masiva de fluidos, seguida por diarrea.<sup>3</sup>

### Manifestaciones clínicas

La diarrea acuosa es el síntoma cardinal clínico de las infecciones asociadas con *Clostridium difficile*; sin embargo, la diarrea muestra colonización, mas no producción, de toxinas; por esta razón podemos observar un espectro de manifestaciones que van desde el estado de portador asintomático a la enfermedad fulminante grave con megacolon tóxico (Cuadro 1). En cuanto al portador asintomático, 20% de los adultos hospitalizados son portadores de *Clostridium difficile* y son fuente de contaminación para la diseminación de la enfermedad.

Algunas manifestaciones inusuales de las infecciones asociadas con *Clostridium difficile* incluyen enteropatía perdedora de proteínas con ascitis, infección por *Clostridium difficile* en relación con enfermedad intestinal inflamatoria crónica y daño extracolónico.

### Enfermedad recurrente

Los factores de riesgo son: edad mayor de 65 años, comorbilidades y antibióticos concomitantes. Se debe principalmente a alteraciones en la inmunidad y a la retención de esporas en los divertículos del colon. Es importante diferenciar la recaída y la recurrencia.

**Recaída:** aparece en 10 a 25% de los pacientes y una a tres semanas después del tratamiento exitoso de la infección se manifiestan los mismos síntomas; 65% de los pacientes los tienen en el sitio inicial de infección. **Recurrencia:** cuando se trata de otra cepa, el cuadro clínico es diferente.

Algunos pacientes con diarrea recurrente, calambres y distensión abdominal después del tratamiento de *Clostridium difficile* pueden padecer síndrome de intestino irritable posinfeccioso u otros tipos de colitis inflamatoria, que incluyen colitis colágena o microscópica, colitis ulcerosa concomitante, enfermedad de Crohn o enfermedad celíaca.

### Datos histopatológicos

Las características patológicas de la colitis pseudomembranosa se clasifican en tres tipos: el tipo 1 es la forma más leve; existen cambios inflamatorios en el epitelio superficial e inmediatamente subyacente a la lámina propia; con pseudomembranas típicas presentes y en ocasiones abscesos de las criptas. Tipo 2. Es la interrupción más grave de las glándulas, marcada secreción de mucina e inflamación más intensa de la lámina basal. Tipo 3. Necrosis severa intensa de todo el espesor de la mucosa con pseudomembrana confluyente.

### Diagnóstico

El abordaje diagnóstico de la infección producida por *Clostridium difficile* aún es motivo de controversia. El diagnóstico de infecciones asociadas con *Clostridium difficile* se basa en la detección de toxina A, B, o ambas, de *Clostridium difficile*, la amplificación de ácidos nucleicos (NAAT, por sus siglas en inglés) que codifican los genes productores de toxinas o el cultivo toxigénico a partir de muestras no formadas y que toman la forma del contenedor. Las guías de manejo de Estados Unidos promueven el uso de NAAT como la prueba definitiva de infección asociada con *Clostridium difficile* sola o como parte de un algoritmo.<sup>15</sup> En tanto que las guías británicas utilizan como prueba definitiva la detección de toxina y proponen que NAAT sea de escrutinio y la detección de toxina sea la prueba que confirme las muestras positivas por NAAT.<sup>16</sup> Como se observa en el Cuadro 2, hasta





**Cuadro 1.** Variantes clínicas de las infecciones asociadas con *Clostridium difficile*

| Tipo de infección                                    | Diarrea   | Otros síntomas  | Examen físico   | Sigmoidoscopia   |
|--|---|---|---|--|
| Portador asintomático                                | Ausente   | Ausente   | Normal  | Normal   |
| <i>C. difficile</i> asociada con diarrea con colitis | Diarrea acuosa con 10 a 15 deposiciones al día<br>Presencia de leucocitos en heces<br>Puede hallarse sangre oculta en heces<br>Hematoquezia, poco frecuente             | Náusea, anorexia, fiebre >38.5°C, malestar general, deshidratación, leucocitos con desviación a la izquierda  | Dolor abdominal bajo y calambres; distensión  | Colitis inespecífica difusa o irregular  |
| Colitis pseudomembranosa                             | Diarrea más profusa que en la colitis, sin pseudomembranas<br>Presencia de leucocitos en heces<br>Puede hallarse sangre oculta en heces<br>Hematoquezia, poco frecuente | Náusea, anorexia, fiebre, malestar general, deshidratación, leucocitos con desviación a la izquierda; los síntomas pueden ser más severos que en la colitis sin pseudomembranas | Marcada sensibilidad abdominal; distensión  | Relieve característico, placas adherentes y amarillas, diámetro de hasta 2 cm, recto sigmoideo normal en 10% de los casos; las pseudomembranas pueden no ser notadas a menos que se realice una colonoscopia |
| Colitis fulminante                                   | Diarrea severa o diseminada (debido a íleo paralítico y dilatación del colon)<br>Consulta quirúrgica necesaria; la colectomía puede salvar la vida                      | Letargo, fiebre, taquicardia, dolor abdominal, colon dilatado o íleo paralítico pueden demostrarse en una placa simple de abdomen   | Puede manifestar abdomen agudo  | Sigmoidoscopia y colonoscopia contraindicadas; proctoscopia flexible con insuflación de aire mínima puede ser diagnóstica  |
| Megacolon tóxico                                     |   | Toxicidad sistémica grave   |   | Dilatación del colon >7 cm en su mayor diámetro  |
| Perforación intestinal                               |   |   | Rigidez abdominal, ruidos intestinales disminuidos, rebote y dolor severo localizado en los cuadrantes inferiores |  |

hoy ninguna prueba cumple al cien por ciento las características que requerimos.

*¿A quién realizar las pruebas?*

A los pacientes que reciben o han recibido antibióticos en las últimas ocho semanas y que tengan por lo menos tres evacuaciones diarreas por día; así como a los pacientes clasificados en los tipos 5 a 7 de la escala de heces de Bristol (Figura 1).

**Tratamiento**

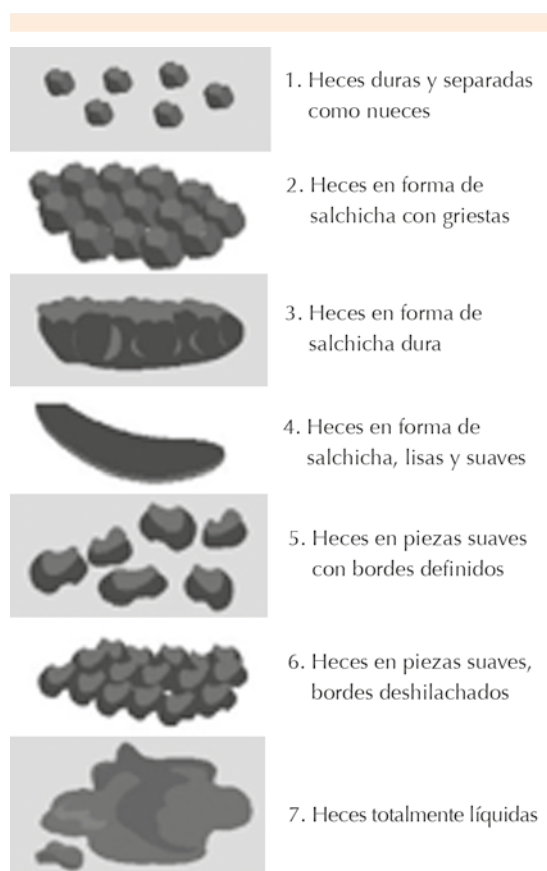
El tratamiento inicial de las infecciones asociadas con *Clostridium difficile* consiste en suspender el antibiótico y restablecer el equilibrio hidroelectrolítico.

*Antibióticos*

La administración de metronidazol, vancomicina o fidaxomicina ha resultado eficaz en el tratamiento

**Cuadro 2.** Pruebas diagnósticas comerciales para detectar infecciones asociadas con *Clostridium difficile*<sup>17-19</sup>

| Prueba                                   | Sensibilidad | Especificidad | Disponibilidad | Costo | Blanco   |
|--|--------------|---------------|----------------|-------|--|
| Cultivo citotoxigénico                   | Alta         | Baja          | Limitada       | 10-20 | Células de <i>C. difficile</i> vegetativas o esporas (toxigénicas) |
| Ensayo de citotoxicidad celular          | Alta         | Alta          | Limitada       | 5-15  | Toxinas libres   |
| Prueba de glutamato deshidrogenasa       | Alta         | Baja          | Amplia         | 5-15  | Antígeno enzimático de <i>C. difficile</i>                         |
| Inmunoensayos de toxina                  | Baja         | Moderada      | Amplia         | 5-15  | Toxinas libres   |
| Amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) | Alta         | Baja moderada | Amplia         | 30-50 | <i>C. difficile</i> toxigénico                                     |

**Figura 1.** Escala de heces de Bristol.

de este tipo de infecciones.<sup>7</sup> En 2008 se realizó un estudio multicéntrico en Estados Unidos, en el que se observó una diferencia considerable en la tasa de respuesta cuando se prescribió vanco-

micina o metronidazol, en favor de vancomicina; sin embargo, fidaxomicina, en comparación con vancomicina, tiene una tasa de recurrencia menor y la tasa de curación global es mayor; el problema está en que fidaxomicina, al ser un macrólido, pierde fácilmente su eficacia y es más costoso, en comparación con vancomicina (Cuadro 3).

### Probióticos

Otro enfoque de tratamiento o prevención de las infecciones asociadas con *Clostridium difficile* se basa en la administración oral de organismos vivos no patógenos, capaces de restablecer el equilibrio del ecosistema intestinal y así suprimir a *Clostridium difficile*. En pacientes con múltiples recaídas se han prescrito cepas seleccionadas de *Lactobacillus acidophilus*, *L. bulgaricus*, *Bifidobacterium longum* y *Enterococcus faecium*, así como *Saccharomyces boulardii*; esta última ha demostrado disminución significativa de las unidades formadoras de colonias de *Clostridium difficile* y de la producción de la toxina B. En varios ensayos clínicos aleatorios, *S. boulardii* demostró su eficacia al disminuir significativamente la aparición de colitis por *Clostridium difficile* y en la prevención de los efectos patógenos de las toxinas A y B.<sup>20</sup> El consumo de estos probióticos en presentaciones lácteas puede ayudar a disminuir significativamente la tasa de infecciones asociadas con *Clostridium difficile*, los costos por paciente, además de facilitar el apego al tratamiento de los pacientes.



**Cuadro 3.** Esquemas de medicamentos administrados

| <b>Enfermedad no severa</b>  |   |   |
|--|---|---|
| Metronidazol<br>500 mg VO 3 veces al día/10-14 días                  |   | Vancomicina<br>125 mg VO 4 veces al día/10 días |
| 250 mg VO 4 veces al día/10-14 días                                  |   | 500 mg VO 4 veces al día/10 días                |
| 500 mg IV<br>3 veces/día   |   |   |
| <b>Enfermedad severa</b>   |   |   |
| Metronidazol<br>500 mg VO o<br>250 mg VO QID<br>500 mg IV/8<br>horas | Vancomicina<br>125 mg VO QID<br>500 mg en 100 mL<br>de SS a 0.9%<br>intracolónico QID | Fidaxomicina<br>200 mg VO BID                   |
|  | Vancomicina<br>1 g/mL (1-2 g/día)<br>(tubo intracolónico)                             |   |
| <b>Enfermedad recurrente</b>   |   |   |
| Inicial  |   | Mantenimiento                                   |
| Fidaxomicina   |   | Vancomicina                                     |
| Vancomicina  |   |   |

**Trasplante de microbioma fecal**

El trasplante de microbioma fecal, en términos teóricos, funciona mediante la sustitución del microbioma de protección de la flora colónica natural que se ha interrumpido por antibióticos o por otros factores ambientales o iatrogénicos. Este trasplante recrea el equilibrio del microbioma fecal, seguido de la supresión de *Clostridium difficile* y la reconstrucción de la resistencia a la colonización.<sup>1</sup> El trasplante de la microbiota fecal (enema o por sonda nasogástrica) de donantes sanos seleccionados, aunque conlleva el riesgo de trasmisión de enfermedades, implica una promesa considerable como tratamiento en los casos recurrentes o resistentes.<sup>21</sup> Se ha demostrado una tasa de curación primaria de las infecciones asociadas con *Clostridium difficile* de 91%, definida como el alivio de los síntomas y sin recurrencia en los primeros 90 días posteriores al trasplante de microbioma fecal, y una tasa de curación secundaria de 98%, definida

como el alivio de los síntomas después de la prescripción adicional de vancomicina, con o sin repetición del trasplante.<sup>1</sup> El intervalo de curación es mayor que con la administración de antibióticos.

**Cirugía**

Está indicada en megacolon tóxico, perforación, colitis necrotizante, enfermedad progresiva o resistente, falta de respuesta a las 48 horas de haber administrado tratamiento farmacológico, debido a que aumenta el riesgo de perforación después de siete días de tratamiento ineficaz.<sup>21</sup> Las técnicas utilizadas son colectomía subtotal o ileostomía, más lavado colónico. Cuando un paciente es incapaz de tolerar una colectomía o ileostomía subtotal debido a las condiciones severas en las que se encuentra, se recomienda una colostomía temporal, seguida de la administración de vancomicina a través del estoma.<sup>22</sup> A pesar de que algunos autores afirman que la colitis pseudomembranosa es causa de disfunción temprana de colostomía,<sup>23</sup> se tienen registros de que la colitis pseudomembranosa retrocedió rápidamente después de la administración de vancomicina en el colon ascendente proximal a través de colostomía endoscópica percutánea.<sup>24</sup>

**Infecciones asociadas con *Clostridium difficile* comunitarias**

La incidencia de infección por *Clostridium difficile* no se limita al ámbito intrahospitalario; estas infecciones pueden manifestarse en personas con menor riesgo de infección que viven en la comunidad. Aunque claramente estos casos se reportan con incidencia menor, en México se sabe que de las infecciones asociadas con *Clostridium difficile*, 65% son nosocomiales y 35% son comunitarias. Las infecciones asociadas con *Clostridium difficile* comunitarias se determinan en personas que no han sido hospitalizadas en por lo menos un año previo. Estas infecciones



**Italmex**  
P H A R M A

se han detectado en personas más jóvenes y saludables que en las que tienen estas mismas infecciones de tipo nosocomial; las personas que viven en la comunidad no requieren tratamientos más específicos, como hospitalización.<sup>4,8</sup>

Los factores de riesgo en las personas de la comunidad son: 1) el consumo de comida y agua contaminadas; 2) el contacto animal a persona; 3) el contacto persona a persona; 4) el contacto ambiente a persona;<sup>4</sup> y, sobre todo, 5) el alto consumo de antibióticos como tratamiento de infecciones comunes o como profilaxis, como en el caso de los procedimientos dentales.

### Prevención

Existen algunos consejos para la prevención de las infecciones asociadas con *Clostridium difficile*: detección temprana y aislamiento; detección de diarreas de inicio agudo en pacientes en riesgo y diagnóstico temprano; precauciones de contacto; habitación aislada con facilidades de baño o en conjunto con otros infectados y uso de batas y guantes antes de entrar y al salir de la habitación; continuar las precauciones a pesar del alivio de la diarrea (48 horas); higiene de manos: lavado de manos de los pacientes y de los médicos, antes y después del contacto con pacientes infectados, pues el gel alcoholado no erradica las esporas; limpieza del ambiente: las esporas de *Clostridium difficile* pueden sobrevivir en superficies secas y al uso de desinfectantes convencionales, por lo que debe realizarse desinfección posterior al egreso de los pacientes; baños con clorhexidina, pues ha demostrado reducción en la incidencia de estas infecciones y restricción selectiva de antibióticos.<sup>25</sup>

### *Clostridium difficile* en México y el mundo

En un inicio, las infecciones asociadas con *Clostridium difficile* se consideraron de manera aislada; hoy día, este microorganismo se ha

reportado en diversas partes del mundo. En Norteamérica y Europa, los casos de infecciones asociadas con *Clostridium difficile* han aumentado desde el año 2000; en contraste, en países de América Latina se conoce muy poco acerca de casos de este tipo de infecciones. De forma general, sólo se sabe que las enfermedades diarreicas son la mayor causa de morbilidad en países industrializados y que causan 12,600 muertes al día en niños de países de América Latina.<sup>3</sup> En una búsqueda realizada hasta abril de 2012 en PubMed sólo se encontraron 11 publicaciones relacionadas con *Clostridium difficile* realizadas en México; la mayor parte de estas referencias son casos clínicos aislados y siete de estos trabajos se publicaron antes de 2012.<sup>26</sup> En 2008, Camacho y colaboradores publicaron un estudio de casos y controles en el que obtuvieron 113 casos de infecciones asociadas con *Clostridium difficile*; todos eran pacientes hospitalizados, la edad promedio fue 52 años, la mayoría eran mujeres y los antibióticos con mayor relación fueron clindamicina y cefepime.<sup>27</sup>

En 2005, la emergencia de la cepa epidémica NAP-1/BI/027 se vinculó con incremento de infecciones asociadas con *Clostridium difficile* no sólo intrahospitalarias, sino también en personas de bajo riesgo que viven en la comunidad;<sup>2</sup> su presencia se ha documentado ampliamente en diversos países, que incluyen Canadá, Estados Unidos, Reino Unido, Francia, Alemania, Italia, Dinamarca, Irlanda, Holanda, Austria, Polonia, Suiza, Noruega, Bélgica, Finlandia, España, Japón, Corea, Hong Kong y Australia. Hasta 2010, en América Latina sólo se tenía una publicación en la que se describe el aislamiento de esta cepa en un hospital de Costa Rica.<sup>3,17-19,28-30</sup> En la actualidad se cuenta con el reporte de *Clostridium difficile* NAP-1/027 en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de Monterrey, Nuevo León, México; otras ciudades mexicanas donde se encontraron casos de infección por esta cepa son Guadalupe-



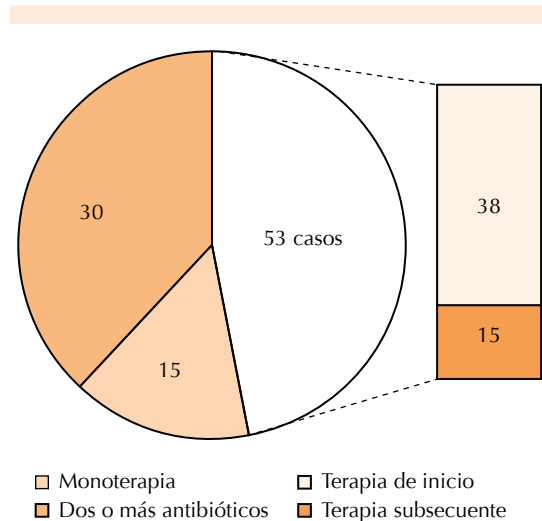
ra y la Ciudad de México. El porqué se tienen tan pocos registros del aislamiento de esta cepa en América Latina se adjudica a que las pruebas de diagnóstico de bacterias anaerobias no son procedimientos de rutina en los laboratorios de estos países; y aunque la reacción en cadena de la polimerasa directa de muestras de heces es una prueba ampliamente utilizada en el diagnóstico de infecciones asociadas con *Clostridium difficile*, porque tiene alta sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, es necesario realizar un diagnóstico más preciso.<sup>3,8</sup>

**Infecciones asociadas con *Clostridium difficile* en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos**

Del 1 de junio de 2014 al 30 de junio de 2015, en los diferentes servicios del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado de la Ciudad de México se registraron 122 pacientes con diarrea, de los que 105 fueron de tipo nosocomial y de éstos, 53 (50%) fueron positivos en el diagnóstico de infecciones asociadas con *Clostridium difficile*, con seis defunciones. En este hospital se confirmó una incidencia anual de diarrea de 0.9 casos/100 egresos y 0.4 casos/100 egresos de infecciones asociadas con *Clostridium difficile*. Las pruebas de diagnóstico utilizadas fueron prueba de glutamato deshidrogenasa y posteriormente, cultivo citotoxigénico.

**DISCUSIÓN**

En los casos de infecciones asociadas con *Clostridium difficile* en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos de la Ciudad de México, se reportó que a 28% de estos pacientes se le administró un solo antibiótico previo a la infección y a 71% se le administraron dos o más antibióticos. También se reportó que estos antibióticos fueron el tratamiento de inicio o subsecuente (Figura 2), con lo que se confirmó que no es necesaria

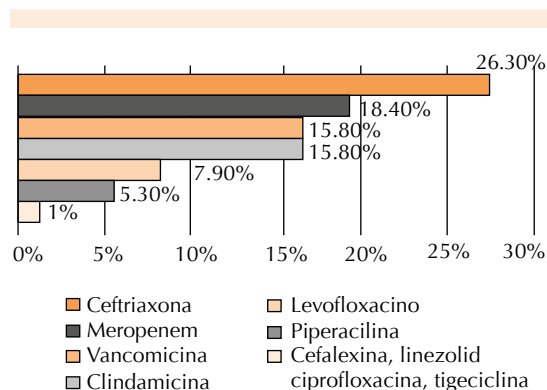


**Figura 2.** Esquema de antibióticos como tratamiento de inicio o subsecuente.

la administración de múltiples antibióticos para manifestar una infección asociada con *Clostridium difficile* e incluso, ésta puede manifestarse con tratamiento de inicio.

En la Figura 3 se comunican los antibióticos administrados y su incidencia con las infecciones asociadas con *Clostridium difficile*. Se observa que los datos obtenidos no difieren mucho de lo reportado en la bibliografía: está la relación de ceftriaxona, en primer lugar, con 26%, y después están clindamicina y levofloxacino.

Es de resaltar que vancomicina ocupa lugares importantes como causante de infecciones asociadas con *Clostridium difficile*; no obstante, según las investigaciones, también es el antibiótico de primera elección en el tratamiento de estas mismas infecciones. ¿Por qué será que el mismo fármaco prescrito en el tratamiento también puede ser un factor que provoque la infección? ¿Será cuestión de la dosis o de la vía de administración? ¿O deberíamos ser más específicos en conocer las características del paciente y así prescribir el tratamiento correcto?



**Figura 3.** Antibióticos administrados y su incidencia en las infecciones asociadas con *Clostridium difficile*.

## CONCLUSIONES

Las infecciones asociadas con *Clostridium difficile* son enfermedades que pueden evitarse, principalmente por la adecuada administración de antibióticos. No prescribir antibióticos de amplio espectro de primera instancia o una profilaxis ampliada sería buena medida para disminuir el índice de este tipo de infecciones. Lo cierto es que ceftriaxona es el antimicrobiano prescrito con mayor frecuencia en nuestro país, con o sin motivo, principalmente en hospitales públicos y privados; como también es cierto que, a pesar de que la infección asociada con *Clostridium difficile* es en la actualidad la infección nosocomial por antimicrobianos emergente en todo el mundo, aún nos falta conocer más acerca de esta afección. En México es importante realizar más registros de los casos encontrados e informar al personal de salud acerca de las medidas que deben tomarse, pues de esta manera podremos realizar una buena prevención.

## REFERENCIAS

- Rohlke F, Stollman N. Fecal microbiota transplantation in relapsing *Clostridium difficile* infection. *Ther Adv Gastroenterol* 2012;5:403-420.
- Rodríguez E, Gamboa M, Camacho Z. Etiología anaerobia de la diarrea nosocomial asociada a antibióticos en adultos mayores. *Revista Biomédica* 2010;21:13-20.

- Balassiano IT, et al. *Clostridium difficile*: a problem of concern in developed countries and still a mystery in Latin America. *J Med Microbiol* 2012;61:169-179.
- Dumyati G, et al. Community-associated *Clostridium difficile* Infections, Monroe County, New York, USA. *Emerging Infectious Diseases* 2012;18:392-400.
- Poutanen SM, Simor AE. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *CMAJ* 2004;171:51-58.
- Chachaty E, et al. Presence of *Clostridium difficile* and antibiotic and B-lactamase activities in feces of volunteers treated with oral cefixime, oral cefpodoxime proxetil, or placebo. *Antimicrob. Agents Chemother* 1992;36:2009-2013.
- Zacharioudakis IM, Zervou FN, Pliakos EE, Ziakas PD, Mylonakis E. Colonization with toxinogenic *C. difficile* upon hospital admission, and risk of infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:381.
- Camacho-Ortiz A, et al. First report of *Clostridium difficile* NAP1/027 in a Mexican hospital. *PLoS One* 2015;10:1-10.
- Camacho-Ortiz A y col. Comportamiento clínico de la enfermedad asociada a *Clostridium difficile*: estudio de casos y controles, XXXIII Congreso Anual de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología. *Clínica A. C.* 2008. León, Guanajuato, México, mayo de Resumen B8.
- Monge D, et al. Factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados. *Med Clin (Barc)* 2011;137:575-580.
- Owens RC, et al. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46:19-31.
- O'Connor JR, et al. *Clostridium difficile* infection caused by the epidemic BI/NAP1/027 strain. *Gastroenterology* 2009;136:1913-1924.
- Ruiz Pascual MV, et al. Diarrea por *Clostridium difficile* en relación con levofloxacino. *SEMERGEN* 2004;30:356-359.
- Gerding DN, et al. The epidemiology of *Clostridium difficile* infection inside and outside health care institutions. *Infect Dis Clin N Am* 2015;29:37-50.
- Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:431-455.
- Surawicz CM. *Am J Gastroenterol* 2013;08:478-98.
- United Kingdom: National Health Service; 2012.
- Am J Gastroenterol* 2013; 108:478-498; doi:10.1038/ajg.2013.4; published online 26 February 2013.
- Planche T, Wilcox M. Diagnostic pitfalls in *Clostridium difficile* infection. *Infect Dis Clin N Am* 29:63-82.
- Bergogne-Bérézin. Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:521-526.
- Fadi Yassin S, et al. Pseudomembranous colitis surgery treatment & management. *Medscape* 2013.
- Haraguchi M, et al. Colostomy with vancomycin administration as an effective treatment for toxic megacolon associated with fulminant pseudomembranous colitis: A case report. *Asian J Surg* 2004;27:236-237.



23. Stein HD, et al. Pseudomembranous colitis as a cause of early colostomy dysfunction. *J Clin Gastroenterol* 1994;18:165-6.
24. Prassler R. Percutaneous endoscopic colostomy in antibiotic-induced pseudomembranous colitis. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133:2268-2271.
25. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2013.
26. Surawicz CM, et al. Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:478-498; doi:10.1038/ajg.2013.4; published online 26 February 2013.
27. Remes-Troche JM. Diarrea asociada con infección por *Clostridium difficile*, ¿es tiempo de preocuparnos en México? *Rev Gastroenterol Mex* 2012;77:58-59.
28. Planche T, et al. Differences in outcome according to *Clostridium difficile* testing method: a prospective multicentre diagnostic validation study of *C. difficile* infection. *Lancet Infect Dis* 2013;13:936-945.
29. Oldfield IV EC, et al. Clinical update for the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014;5:1-26.
30. UpToDate, *Clostridium difficile* infection in adults: Clinical manifestations and diagnosis, Wolters Kluwer, Citado el 11/08/15. Disponible en: [http://www.uptodate.com/contents/clostridium-difficile-infection-in-adults-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=search\\_result&search=clostridium+difficile&selectedTitle=2~150](http://www.uptodate.com/contents/clostridium-difficile-infection-in-adults-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=search_result&search=clostridium+difficile&selectedTitle=2~150).

#### 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](http://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.



## Crisis miasténica

Fernández JA<sup>1</sup>, Fernández-Valiñas A<sup>1</sup>, Aldrete-Velasco J<sup>2</sup>, Hernández-Salcedo D<sup>1</sup>, Orozco-Paredes J<sup>3</sup>, Lugo-Dimas A<sup>1</sup>

### Resumen

La miastenia grave es una enfermedad autoinmunitaria que afecta la función motora. Una crisis miasténica pone en peligro la vida. Esta condición se caracteriza por debilidad severa de los músculos respiratorios y bulbares, por lo que los pacientes requieren soporte respiratorio mecánico. La crisis puede desencadenarse por factores ambientales, infecciosos o por medicamentos. El diagnóstico depende de la evaluación adecuada de la función respiratoria. Los aspectos más importantes en el tratamiento son el soporte ventilatorio, donde la ventilación mecánica no invasiva ha tomado gran relevancia, la inmunoterapia con plasmaféresis o inmunoglobulina y las medidas generales en la unidad de cuidados críticos. Otras opciones, como la timectomía, deberán evaluarse en pacientes resistentes. Algunas complicaciones que pueden sobrevenir en estos pacientes son las infecciones pulmonares, alteraciones hemodinámicas, anemia y la extubación difícil. Con el tratamiento moderno la mortalidad es de 5% y suele atribuirse a arritmias cardíacas o tromboembolia pulmonar.

**Palabras clave:** crisis miasténica, anticuerpos, ventilación mecánica, ventilación mecánica no invasiva, inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis, anticolinesterásicos, corticoesteroides, inmunosupresores, timectomía.

Med Int Méx. 2016 May;32(3):341-354.

## Myasthenic crisis.

Fernández JA<sup>1</sup>, Fernández-Valiñas A<sup>1</sup>, Aldrete-Velasco J<sup>2</sup>, Hernández-Salcedo D<sup>1</sup>, Orozco-Paredes J<sup>3</sup>, Lugo-Dimas A<sup>1</sup>

### Abstract

Myasthenia gravis is an autoimmune disease which compromises movement. Myasthenic crisis is a life threatening condition. It is characterized by severe weakness of respiratory and bulbar muscles, requiring mechanical respiratory support. Crisis can be triggered by environmental factors, infections or drugs. Diagnosis depends from an adequate evaluation of respiratory function. The most important points in treatment are ventilatory support, where noninvasive mechanical ventilation has taken great relevance, the immunotherapy with plasmapheresis or immunoglobulin, and the general measures in the intensive care unit. Other options such as thymectomy must be evaluated in refractory patients. Some complications that can occur in these patients are pulmonary infections, hemodynamic disturbances, anemia, and difficult weaning. With modern treatment mortality is around 5%, usually attributed to cardiac arrhythmias or pulmonary embolism.

**KEYWORDS:** myasthenic crisis; antibodies; mechanical ventilation; non-invasive ventilation; iv immunoglobulins; plasmapheresis; cholinesterase inhibitors; corticosteroids; immunosuppressive agents; thymectomy

Neuroflax

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Ángeles Clínica Londres, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Investigador clínico y editor en Paracelsus, SA de CV.

<sup>3</sup> Servicio de Neurología Clínica, Hospital General de México, Ciudad de México.

Recibido: 9 de diciembre 2015

Aceptado: abril 2016

### Correspondencia

Dr. Jorge Aldrete Velasco  
doctoraldrerej@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Fernández JA, Fernández-Valiñas A, Aldrete-Velasco J, Hernández-Salcedo D y col. Crisis miasténica. Med Int Méx. 2016 mayo;32(3):341-354.





## ANTECEDENTES

El primer caso de miastenia grave se describió clínicamente en 1672. En 1960 se aceptó la hipótesis de John Simpson de una causa autoinmunitaria de la enfermedad y, en consecuencia, el tratamiento inmunosupresor se ha desarrollado con el paso del tiempo. La enfermedad era sumamente incapacitante e incluso mortal; el primer tratamiento que demostró mejorar el curso de esta enfermedad se debe a Mary Walker, que en 1934 observó que las inyecciones con neostigmina o fisostigmina disminuían los síntomas de los pacientes.<sup>1</sup>

En la actualidad, la miastenia grave se define como una enfermedad autoinmunitaria que afecta la función motora. Se manifiesta como debilidad muscular fluctuante y variable. Los síntomas se deben a la ineffectividad de la acetilcolina en la unión neuromuscular por la existencia de anticuerpos contra el receptor de este neurotransmisor, que disminuyen la disponibilidad de receptores postsinápticos en la placa motora del músculo esquelético o, bien, por la existencia de autoanticuerpos dirigidos contra otros componentes postsinápticos de la fibra muscular, como los de la cinasa específica de músculo (MuSK).<sup>2</sup>

La definición de crisis miasténica requiere que el daño de los músculos de la respiración exija la necesidad de apoyo ventilatorio mecánico, ya sea como medida de soporte respiratorio o para protección de la vía aérea, porque la debilidad de los músculos del tórax y la paresia de las fibras musculares que componen la orofaringe pueden afectar la ventilación y generar incapacidad en el manejo de secreciones.<sup>3</sup>

La miastenia grave es una enfermedad cuya incidencia y prevalencia van en aumento en todo el mundo. Esta enfermedad afecta generalmente a personas jóvenes, aunque cada vez

es más común observarla en ancianos. Una buena cantidad de quienes padecen la enfermedad tendrán crisis miasténica en al menos una ocasión, que siempre es una urgencia neurológica. A pesar de ello, existen pocas revisiones científicas que integren el manejo moderno de esta condición clínica, en las que la ventilación mecánica no invasiva, la terapia respiratoria, la administración de inmunoglobulina o la inmuoabsorción y la timectomía han tomado gran protagonismo. Por este motivo, los autores consideramos de gran relevancia la revisión detallada de este tema.

## Datos epidemiológicos

Aunque no existen datos epidemiológicos nacionales, se estima que la incidencia global de miastenia grave es de 9 a 21 casos por millón de habitantes. Debido a la disminución en la mortalidad, su prevalencia es cada vez mayor. La enfermedad afecta predominantemente a mujeres entre 20 y 40 años de edad. En hombres muestra un pico bimodal, entre la tercera y sexta décadas de la vida. Se ha observado aumento del número de casos en los ancianos. La mayor parte de éstos son seropositivos y carecen de timoma.<sup>4</sup>

Alrededor de 8 a 27% de los pacientes con miastenia grave experimentarán una crisis miasténica durante la vida. Suele manifestarse durante los dos primeros años de diagnóstico. Tiene mayor gravedad en pacientes con debilidad en los músculos de la orofaringe y cuando se asocia con timoma.<sup>3</sup> Se han establecido características demográficas de acuerdo con la edad en la que aparece la crisis miasténica. Ésta tiene proporción 2:1 en favor del sexo femenino cuando se manifiesta antes de los 50 años de edad, pero la proporción se iguala cuando sobreviene después de la sexta década de la vida. Asimismo, el paciente diagnosticado con miastenia grave después de los 50 años tiene riesgo mayor de



## Neuroflax

50% de tener un evento de crisis durante la vida, comparado con sólo 15-20% de posibilidad cuando el diagnóstico se establece en edad temprana.<sup>5</sup>

### Causa de la crisis

Los factores que pueden desencadenar una crisis miasténica se dividen en tres grupos, como se muestra en el Cuadro 1. Todo fármaco que cumpla con el perfil de riesgo debe suspenderse. Aunque la administración de esteroides consti-

tuye un tratamiento habitual en el paciente con miastenia grave, éstos pueden favorecer una crisis al iniciarse. La edad avanzada, un puntaje bajo en la escala cuantitativa de severidad de la miastenia grave y el predominio de síntomas bulbares constituyen factores de riesgo al iniciar tratamiento con esteroides. El inicio del tratamiento con estos fármacos debe ser en el medio hospitalario.<sup>6</sup>

La mayoría de los autores atribuye la aparición de crisis miasténica a las infecciones como principal desencadenante y Thomas y su grupo<sup>7</sup> y Cohen y Younger,<sup>8</sup> que realizaron las series de casos más representativas de esta urgencia neurológica, coinciden en mencionar la existencia de neumonía bacteriana como principal detonante de crisis miasténica.

**Cuadro 1.** Causas de la crisis miasténica

| Causas ambientales             | Infecciones                                | Medicamentos  |
|--------------------------------|--|---|
| Estresores ambientales         | Sepsis de cualquier origen                 | <b>Antibióticos</b>                                       |
| Ajuste de medicamentos         | Infección respiratoria alta                | Aminoglucósidos   |
| Cambios bruscos de temperatura | Meningitis y encefalitis                   | Carbapenémicos  |
| Cirugía                        | Neumonía                                   | Cefalosporinas  |
| Dolor                          | Neumonitis por aspiración                  | Lincomicinas  |
| Embarazo                       | Gastroenteritis                            | Macrólidos  |
| Estrés psicológico             | Infección por <i>Clostridium difficile</i> | Quinolonas  |
| Insomnio                       | Infección de vías urinarias                | Penicilinas   |
|                                |  | <b>Bloqueantes neuromusculares</b>                        |
|                                |  | Succinilcolina  |
|                                |  | Vecuronio   |
|                                |  | <b>Fármacos cardiovasculares</b>                          |
|                                |  | Betabloqueadores  |
|                                |  | Calcioantagonistas  |
|                                |  | Estatinas   |
|                                |  | Procainamida  |
|                                |  | <b>Fármacos con acción en el sistema nervioso central</b> |
|                                |  | Fenitoína   |
|                                |  | <b>Fármacos prescritos en psiquiatría</b>                 |
|                                |  | Antipsicóticos  |
|                                |  | Litio   |
|                                |  | <b>Inmunosupresores</b>                                   |
|                                |  | Cloroquina  |
|                                |  | Esteroides  |
|                                |  | Penicilamina  |
|                                |  | <b>Otros fármacos</b>                                     |
|                                |  | Acetazolamida   |
|                                |  | Interferón alfa   |
|                                |  | Medios de contraste yodados                               |

### Manifestación clínica

El paciente con miastenia grave suele tener antecedente de debilidad, fatiga muscular y cierto grado de afectación bulbar, caracterizado por disfagia, alteraciones de la deglución, voz nasal y debilidad de los músculos de la lengua. El deterioro de la función bulbar precede al daño de los músculos respiratorios y el desarrollo de crisis miasténica sigue una disposición cefálo-caudal.<sup>9</sup>

El empeoramiento de los síntomas bulbares en el paciente miasténico produce acumulación de secreciones en la orofaringe y tos inefectiva, lo que eleva el riesgo de microaspiración y atelectasia. El daño de los músculos ventilatorios, sobre todo en el paciente con anticuerpos positivos contra acetilcolina, suele iniciar en los músculos intercostales y accesorios, para después afectar la movilidad diafragmática. El uso de los músculos auxiliares de la respiración, así como la ansiedad, taquipnea y taquicardia, son datos patognomónicos de dificultad respiratoria. La incapacidad de los músculos de la ventilación para mantener un adecuado volumen tidal produce

## sanfer®

decremento de la capacidad residual funcional, lo que genera atelectasia y conduce a un círculo vicioso que incrementa el trabajo respiratorio, exagera la debilidad muscular y culmina en la alteración de la relación ventilación-perfusión, causando hipoxia e hipercapnia. El proceso de daño en la mecánica de la respiración puede llevar días o algunas horas.<sup>10</sup>

### Determinación de anticuerpos y su asociación con el cuadro clínico

El paciente con miastenia grave de aparición temprana (antes de los 40 años de edad) y con anticuerpos positivos contra acetilcolina, suele ser de sexo femenino, tener otros autoanticuerpos (generalmente antitiroideos) y contar con serología negativa para anticuerpos tipo MuSK. El curso clínico de la crisis miasténica en estos pacientes suele ser el más característico, con aparición durante los primeros dos años posterior al diagnóstico y con disposición céfalo-caudal. Este comportamiento es también el esperado en el paciente seronegativo. La existencia de anticuerpos contra titina y rianodina es más frecuente en el paciente con miastenia grave de aparición tardía, de sexo masculino, con anticuerpos positivos contra acetilcolina. La reactividad a los anticuerpos contra rianodina se asocia con enfermedad severa, generalizada, con daño de la musculatura orofaríngea y crisis recurrentes.<sup>10</sup>

El paciente positivo a los anticuerpos tipo MuSK suele tener un curso clínico complejo, con marcados síntomas bulbares, debilidad importante de los músculos de la respiración y atrofia muscular. La dificultad respiratoria aguda evoluciona rápidamente en estos pacientes. Estos individuos pueden tener otras características clínicas, como menores síntomas oculares, alteraciones de la sensibilidad y resistencia al tratamiento convencional; suelen ser mujeres y menores de 40 años de edad.<sup>10</sup>

### Estudios de diagnóstico

#### Electromiografía de fibra única

Es la prueba más sensible para detectar trastornos de la unión neuromuscular. Identifica potenciales de acción provenientes de fibras musculares individuales. Cuando se registran potenciales de acción provocados mediante la estimulación de un nervio mediante la electromiografía de fibra única, la latencia del estímulo a la respuesta es variable. Esta variación es conocida como *jitter* neuromuscular (JNM). El *jitter* estará incrementado en casos en los que la razón entre el umbral del potencial de acción y el potencial de la placa motora terminal sean mayores a lo normal. Cuando las alteraciones son pronunciadas, los impulsos a fibras musculares individuales se ausentan intermitentemente, lo que se refleja como bloqueo neuromuscular. Un estudio se considera anormal si más de 10% de los pares de placas motoras finales tienen *jitter* incrementado o bloqueo neuromuscular. En el paciente con miastenia grave generalizada, el *jitter* neuromuscular del músculo extensor digital común siempre será anormal.<sup>11</sup>

#### Electromiografía mediante estimulación nerviosa repetida

La estimulación nerviosa repetida de un nervio motor con registro posterior de la respuesta en el músculo es una prueba objetiva de la transmisión de la unión neuromuscular. En trastornos postsinápticos, como la miastenia grave, la amplitud y el área de respuesta inicial son normales, con decremento gradual al continuar la estimulación, al existir bloqueo sináptico de los receptores de acetilcolina. La disminución se acentúa aún más con frecuencias de tres a cinco estímulos por segundo y si se acompaña de ejercicio repetido. En los trastornos presinápticos, como el síndrome de Lambert-Eaton, se observa el fenómeno contrario, porque la respuesta al estímulo apli-



## Neuroflax

cado al nervio motor produce un potencial de amplitud muy reducido que se incrementa con la estimulación.<sup>11</sup>

### Prueba del hielo

Consiste en colocar un cubo de hielo sobre los ojos cerrados del paciente durante un minuto y observar la resolución de la ptosis palpebral al pedir al enfermo que abra los ojos. El efecto de la prueba persiste algunos minutos. El enfriamiento mejora la transmisión neuromuscular muscarínica, inhibiendo la actividad de la acetilcolinesterasa. La prueba tiene 80% de sensibilidad para el diagnóstico de miastenia grave.<sup>12</sup>

### Prueba de tensilón

El cloruro de edrofonio (tensilón) es un inhibidor de la acetilcolinesterasa de rápido inicio de acción y de corta duración. Mejora momentáneamente la fuerza muscular en el paciente miasténico. Para realizar la prueba suelen administrarse hasta 10 mg por vía intravenosa, aunque esta dosis puede administrarse de 2 en 2 mg, esperando un minuto entre cada administración para valorar una respuesta positiva. Si ésta se produce, se confirma el diagnóstico y el examen se da por terminado. La sensibilidad de esta prueba es cercana a 95% en el individuo con enfermedad generalizada. Los efectos secundarios más frecuentes tras la aplicación de este fármaco son diaforesis, lagrimeo, sialorrea, náusea y diarrea. Debido a que puede ocurrir bradicardia debe contarse con atropina durante la realización de la prueba.<sup>13</sup>

### Otros estudios

En todo paciente diagnosticado con miastenia grave debe descartarse un timoma realizando una tomografía computada de tórax sin contraste después de estabilizar al enfermo. La resonancia magnética no incrementa la sensi-

bilidad diagnóstica. Es conocida la asociación entre miastenia grave y otras enfermedades autoinmunitarias, particularmente la tiroiditis de Hashimoto. Por esta razón es recomendable la evaluación tiroidea. La búsqueda de otras enfermedades autoinmunitarias deberá realizarse en el paciente con datos clínicos sugerentes de alguna enfermedad en particular.<sup>13</sup>

### Reconocimiento de la insuficiencia respiratoria en el paciente con crisis miasténica

El paciente miasténico en posibilidad de crisis amerita la valoración integral de la función respiratoria. El paciente manifestará empeoramiento de las funciones bulbares, con dificultad para la deglución, voz nasal y tos inefectiva. Suele observarse ortopnea, taquipnea, respiraciones superficiales y taquicardia. Es común que el enfermo fracase al intentar contar del 1 al 20 en un solo esfuerzo respiratorio. La existencia de disociación tóraco-abdominal y el uso de los músculos accesorios de la respiración son predictores de insuficiencia respiratoria inminente.<sup>3</sup> Las indicaciones absolutas de intubación orotraqueal son el paro cardiaco o respiratorio, deterioro del estado de alerta, inestabilidad hemodinámica e incapacidad severa en el manejo de secreciones.<sup>10</sup>

La evaluación funcional respiratoria incluye la medición espirométrica de la capacidad vital forzada (CVF), la determinación de la presión inspiratoria máxima (PIM) y de la presión espiratoria máxima (PEM). Una capacidad vital forzada menor de 25 mL/kg es señal de deterioro. La intubación electiva es imprescindible cuando la CVF cae por debajo de 15 mL/kg.<sup>3</sup> La presión inspiratoria máxima normal es  $\geq 70$  cm H<sub>2</sub>O. Un valor inferior de  $\geq 20$  cm H<sub>2</sub>O indica debilidad crítica del diafragma. La presión espiratoria máxima en individuos sanos suele ser superior a 100 cm H<sub>2</sub>O. Un valor menor de 40 cm H<sub>2</sub>O indica afección severa de los músculos

## sanfer®

espiratorios, lo que se manifiesta como una profunda incapacidad para toser eficazmente. Una importante limitación en la elaboración de estas pruebas recae en la necesidad de que el paciente pueda cerrar la boca adecuadamente y realizar un buen esfuerzo respiratorio, lo que puede ser difícil de realizar en el paciente en crisis.<sup>10</sup>

La gasometría arterial es importante. La hipoxemia ( $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg) ocurre tardíamente en la insuficiencia respiratoria de origen neuromuscular, pero la existencia de hipercapnia demuestra descompensación respiratoria grave. Cuando la  $\text{PaCO}_2$  es mayor de 50 mmHg la fatiga muscular es inminente, la falla de la ventilación mecánica no invasiva es muy posible y la intubación orotraqueal suele ser el paso a seguir.<sup>3</sup>

### Diagnóstico diferencial

En el paciente con miastenia grave previamente conocida que evoluciona hacia la insuficiencia respiratoria, el diagnóstico de crisis miasténica puede resultar evidente; sin embargo, esta situación de urgencia corresponde a la forma de inicio de la enfermedad incluso en 15% de los casos.<sup>10</sup> La insuficiencia respiratoria aguda ocasionada por debilidad de los músculos respiratorios puede sobrevenir en miopatías, enfermedades neuromusculares, polirradiculoneuropatías y enfermedades de motoneurona. El diagnóstico de crisis miasténica podrá diferenciarse después de una buena exploración clínica y neurológica. Casi cualquier miopatía (por ejemplo, paresia de extremidades predominantemente de tipo proximal y sin debilidad palpebral) cursará con dolor muscular.<sup>14</sup> El síndrome de Guillain-Barre, una polirradiculoneuropatía, generalmente se inicia de manera distal a proximal (contrario a lo que sucede en la miastenia grave que se manifiesta de forma céfalo-caudal), suele no cursar con ptosis palpebral y se asocia con disautonomías y pérdida del control de esfínteres.<sup>15</sup> Las enfermedades de

motoneurona (como la esclerosis lateral amiotrófica) generalmente tienen un inicio menos agudo y más progresivo, inicialmente cursan sin alteraciones oculares y a la exploración física es característico encontrar fasciculaciones y signo de Babinsky. El síndrome de Lambert-Eaton, otra enfermedad de la unión neuromuscular, es un trastorno de carácter presináptico que puede diferenciarse clínicamente de la miastenia grave porque el paciente refiere mejorar con el ejercicio y con el transcurso del día.<sup>10</sup> El paciente en tratamiento con dosis elevadas de piridostigmina o rivarostigmina puede tener una crisis colinérgica, por lo que es importante saber reconocer las características clínicas de la toxicidad por estos fármacos. El enfermo puede manifestar un cuadro de dificultad respiratoria similar al de la crisis miasténica, pero destacará la ausencia de ptosis palpebral y la presencia de otros datos clínicos, como pupilas mióticas, fasciculaciones musculares, sialorrea, bradicardia, diarrea e incontinencia urinaria.<sup>5</sup>

### Clasificación de la crisis miasténica

La clasificación de Osserman y el puntaje de la Fundación Americana de Miastenia Gravis son escalas que categorizan la severidad clínica del paciente. Ninguna se diseñó para evaluar el comportamiento de la enfermedad en un periodo corto, por lo que son poco sensibles en la detección de cambios sutiles en la evolución del paciente. La escala cuantitativa de severidad de la miastenia grave califica la función ocular, bulbar, respiratoria y de las extremidades en un intervalo global que va de 0 hasta 39 puntos. Una variación a la baja de 3.5 unidades en la valoración clínica de esta clasificación representa mejoría. Algunos inconvenientes de esta escala son la necesidad de instrumentación especial para su aplicación (dinamómetro, espirómetro), el hecho de que requiere 25 a 30 minutos para su realización y no haber sido diseñada para evaluar al paciente en crisis.<sup>16</sup> La escala compuesta

## Neuroflax

de miastenia grave que se muestra en el Cuadro 2 evalúa dinámicamente la evolución clínica del paciente con esta enfermedad neuromuscular. Toma menos de cinco minutos en elaborarse y puede obtenerse un puntaje cuantitativo en 10 segundos. Una caída igual o mayor a tres puntos en la evaluación seriada de esta escala indica mejoría en la evolución del paciente. También tiene la limitante de no haberse elaborado para valorar el progreso del paciente en crisis y su papel en el seguimiento del paciente en condición crítica no se ha evaluado en ningún ensayo clínico.<sup>17</sup>

### Tratamiento del paciente en crisis

Debe efectuarse en la unidad de cuidados intensivos. Los objetivos del tratamiento son: 1) modular el desequilibrio del sistema inmunológico,<sup>18</sup> 2) prevenir y tratar las complicaciones asociadas (infecciones, intubación prolongada, tromboembolismo pulmonar, desnutrición, arritmias) y 3) limitar las secuelas que puedan ocurrir como parte del episodio de crisis y de sus complicaciones.<sup>3</sup> El éxito en el manejo del paciente dependerá del adecuado seguimiento de un protocolo de atención.

**Cuadro 2.** Escala compuesta de miastenia grave

| Dato  |                  | Puntuación  |  |   |
|---|------------------|---|--|---|
| Ptosis; incapacidad de fijar la mirada                                | >45 segundos = 0 | 11-45 segundos = 1  | 1-10 segundos = 2  | Inmediata = 3   |
| Visión doble al lateralizar la mirada hacia la derecha o la izquierda | >45 segundos = 0 | 11-45 segundos = 1  | 1-10 segundos = 2  | Inmediata = 3   |
| Capacidad de cerrar los ojos  | Normal = 0       | Debilidad leve; puede mantener los ojos cerrados con esfuerzo = 0 | Debilidad moderada; se le abren los ojos con facilidad = 1 | Debilidad severa: no puede mantener los ojos cerrados = 2 |
| Habla   | Normal = 0       | Voz nasal intermitente = 2  | Voz nasal frecuente, pero se entiende lo que dice = 4      | Difícil entender lo que dice = 6                          |
| Masticación   | Normal = 0       | Fatiga con sólidos = 2  | Fatiga con líquidos = 4                                    | Requiere alimentarse por sonda enteral = 6                |
| Deglución   | Normal = 0       | Rara dificultad para la deglución = 2                             | Frecuente dificultad para la deglución = 4                 | Requiere sonda enteral = 6                                |
| Respiración   | Normal = 0       | Falta de aliento con el esfuerzo = 2                              | Falta de aliento en reposo = 4                             | Dependiente de ventilación mecánica = 9                   |
| Flexión y extensión del cuello  | Normal = 0       | Debilidad leve = 1  | Debilidad moderada (conservada menos de 50 ±15%) = 3.      | Debilidad severa = 4                                      |
| Abducción de los hombros  | Normal = 0       | Debilidad leve = 1  | Debilidad moderada (conservada menos de 50 ±15%) = 4       | Debilidad severa = 5                                      |
| Flexión de la cadera  | Normal = 0       | Debilidad leve = 1  | Debilidad moderada (conservada menos de 50 ±15%) = 4       | Debilidad severa = 5                                      |

# sanfer®

## Cuidados generales

Un mal manejo del estado nutricional se asocia con mayor morbilidad y mortalidad.<sup>19</sup> Debe iniciarse la nutrición durante las primeras 24 a 48 horas si el paciente está hemodinámicamente estable. Suelen administrarse 25 a 30 kcal/kg/día. En enfermos con insuficiencia respiratoria está indicada una ingestión proteica de 1 a 1.8 g/kg/día y la indicación de fórmulas con bajo contenido de carbohidratos tiene menor nivel de evidencia. Se recomienda una dieta enriquecida en ácidos grasos omega 3 y antioxidantes.<sup>20</sup> La ventilación mecánica o la debilidad bulbar de estos pacientes que imposibilita la deglución es indicación para colocar una sonda de alimentación enteral. La motilidad gastrointestinal está alterada en 50% de los pacientes críticos, lo que incrementa el riesgo de broncoaspiración. A pesar de las dificultades técnicas relacionadas con la colocación de una sonda de alimentación pospilórica, ésta debe indicarse si no se logra el adecuado vaciamiento gástrico con la administración de procinéticos.<sup>21</sup>

De ser el paso a seguir en el manejo del paciente, la secuencia rápida de intubación debe realizarse convencionalmente, cumpliendo con las fases de preoxigenación, premedicación e inducción. Aunque la laringoscopia puede realizarse excluyendo la administración de bloqueante neuromuscular, el rocuronio es un fármaco que por su rápido inicio de acción, vida media corta y por contar con un agente que revierte su efecto como el sugammadex, puede administrarse con seguridad.<sup>22</sup> Es importante el monitoreo de la sedación, la analgesia y la prevención del delirio. La elección del medicamento para mantener la sedación deberá individualizarse a las circunstancias de cada paciente; sin embargo, se sugiere administrar un fármaco que no produzca depresión respiratoria.<sup>23</sup> El dolor por sí mismo puede agravar la crisis miasténica, por lo que debe controlarse rápidamente. Se sugiere administrar dosis pequeñas de opioides de acción corta. Los

antiinflamatorios no esteroideos son otra opción en estos pacientes.<sup>22</sup>

Mantener la posición *semifowler* reduce la posibilidad de broncoaspiración. Los aseos bucales con clorhexidina previenen infecciones pulmonares.<sup>24</sup> Deben establecerse medidas mecánicas de tromboprofilaxis y anticoagulación con heparina de bajo peso molecular. Es fundamental mantener el adecuado equilibrio hídrico, evitando la sobrecarga y la hipotensión.<sup>25</sup> La anemia incrementa la debilidad muscular y favorece la hipoxemia. Se sugiere trasfudir si el hematócrito está debajo de 30%.<sup>26</sup> Es importante la protección farmacológica de la mucosa gástrica. El paciente en crisis miasténica puede tener arritmias letales, por lo que debe mantenerse monitoreado. Es obligatoria la medición continua de electrolitos y la reposición de potasio, magnesio y fósforo, según corresponda. El control de la presión arterial debe realizarse evitando la administración de betabloqueadores y calcioantagonistas, porque agravan la crisis miasténica. La función renal deberá vigilarse estrechamente. Se sugiere vigilancia de la glucemia cada cuatro a seis horas, manteniendo cifras entre 100 y 150 mg/dL. De no lograrse esta meta, es mejor iniciar infusión de insulina, pero debe tomarse en cuenta el riesgo de hipoglucemia.<sup>27</sup> Cualquier infección debe tratarse inmediatamente. Además de la infección pulmonar, es frecuente la infección de las vías urinarias y la sepsis asociada con dispositivos intravasculares.

## Soporte ventilatorio

*Ventilación mecánica no invasiva.* Resulta una opción valiosa en el manejo del enfermo. Los equipos de BiPAP dan grados ajustables de presión positiva continua. La presión positiva inspiratoria (IPAP) reduce el trabajo respiratorio, mientras la presión positiva al final de la espiración (EPAP) previene el colapso de la vía aérea al concluir el ciclo respiratorio y disminuir el riesgo de atelectasia. La taquipnea, disociación tóraco-



## Neuroflax

abdominal y el uso de los músculos accesorios de la respiración son indicación para iniciar la terapia con BiPAP y el beneficio es mayor si se utiliza antes de alcanzar una  $p\text{CO}_2 > 45$  mmHg. Su uso como primera medida de soporte ventilatorio disminuye los días de dependencia de apoyo respiratorio mecánico y la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos.<sup>28</sup> La respuesta del paciente será mejor si el enfermo tiene menos comorbilidades y el grado de compensación renal de la insuficiencia respiratoria es menor. Un puntaje debajo de 6 en la escala de APACHE II y la concentración de bicarbonato sérico menor de 30 mEq/L son predictores del éxito del tratamiento. Un mal manejo de secreciones puede llevar al fracaso de la ventilación mecánica no invasiva.<sup>29</sup> El retiro de este modo ventilatorio dependerá principalmente de la evaluación clínica. A pesar del empleo cada vez mayor de la ventilación mecánica no invasiva en el paciente con crisis miasténica, en la mayor parte de las guías clínicas de apoyo ventilatorio no invasivo no se ha establecido algún grado de recomendación bien definido que sustente el uso de este recurso terapéutico.<sup>30</sup>

*Ventilación mecánica invasiva.* Una vez iniciada ésta, suele preferirse un modo asistido-controlado con volumen tidal bajo (entre 6 y 8 mL/kg), frecuencia respiratoria entre 12 y 16 por minuto y PEEP de 5 cm H<sub>2</sub>O.<sup>10</sup> Algunos autores recomiendan iniciar con sedación mínima y ventilación sincronizada intermitente mandatoria (SIMV), volúmenes tidales de 8 a 10 mL/kg y presión soporte de 8 a 15 cm H<sub>2</sub>O, para disminuir el riesgo de atelectasias. La FiO<sub>2</sub> deberá ajustarse para mantener una saturación de oxígeno (SO<sub>2</sub>) mayor a 92% y debe mantenerse una presión pico debajo de 45 cm H<sub>2</sub>O.<sup>26</sup> El grado de soporte que requerirá el paciente debe individualizarse y ajustarse con la gasometría arterial.

La terapia respiratoria intensiva disminuye las complicaciones respiratorias. La fisioterapia

pulmonar (FP) facilita la eliminación de secreciones bronquiales, alcanzando mejor ventilación de áreas colapsadas del pulmón. La succión de secreciones traqueales debe realizarse después de preoxigenar a 100% y su duración no debe ser mayor de 10 segundos. Los cambios frecuentes de posición permiten la ventilación y perfusión de diferentes áreas del parénquima pulmonar. Si la atelectasia es severa debe realizarse fibrobroncoscopia. La administración de broncodilatadores es útil para combatir el broncoespasmo.<sup>31</sup> Si se sospecha neumonía asociada con la ventilación mecánica deberá iniciarse tratamiento de manera oportuna. En ocasiones puede ser difícil establecer diagnóstico diferencial entre neumonía asociada con la ventilación mecánica y atelectasia. Para ello deberá realizarse un abordaje que incluya la valoración clínica, el uso de escalas como el *Clinical pulmonary infection score* (CPIS) o el *Lung injury score* (LIS), la toma de cultivos de secreción bronquial, la medición de marcadores inflamatorios y el apoyo del radiólogo en la valoración de estudios de imagen.<sup>32</sup> Debe evitarse el tratamiento con aminoglucósidos y quinolonas.

La extubación deberá intentarse una vez estabilizado el desequilibrio inmunológico de la enfermedad, lo que puede valorarse mediante las escalas clínicas comentadas. El paciente deberá encontrarse estable, despierto, con capacidad para toser y con buena oxigenación. Los predictores de extubación difícil son edad mayor de 50 años, capacidad vital forzada menor a 25 mL/kg al sexto día, bicarbonato sérico mayor a 30 mEq/L y complicaciones pulmonares. Si se prolonga la ventilación mecánica, es recomendable realizar traqueostomía temprana. La falla en la extubación se asocia con ventilación mecánica prolongada y mayor estancia en cuidados intensivos.<sup>33</sup> Una vez tomada la decisión de extubar, el paciente deberá someterse a un modo espontáneo de ventilación previo a la prueba de pieza en T. Si se observan datos de dificultad respiratoria,





deberá reinstituirse el modo ventilatorio previo en que se encontraba el enfermo. La extubación exitosa es más probable si la presión inspiratoria máxima es  $\geq 20$  cm H<sub>2</sub>O, la oxigenación es normal con una FiO<sub>2</sub> menor a 40%, si no existe hipercapnia y la presión soporte es menor de 5 cm H<sub>2</sub>O. La recaída suele manifestarse durante las primeras 72 horas de retiro de la ventilación mecánica invasiva y puede solventarse mediante el uso de ventilación mecánica no invasiva.<sup>34</sup> Es importante que una vez extubado, el paciente continúe con la terapia respiratoria, se le otorgue un inspirómetro incentivo para favorecer la rehabilitación pulmonar y persista la valoración clínica frecuente (Cuadro 3).<sup>31</sup>

**Inducción rápida de la remisión. Inmunoglobulina, plasmaféresis e inmuoabsorción**

La inmunoglobulina G intravenosa (IgGIV) produce una rápida mejoría en la evolución del paciente. La unión de IgGIV con fragmentos potencialmente dañinos del complemento limita el daño tisular y disminuye la inflamación.<sup>35</sup> También inhibe anticuerpos y modula la respuesta inmunitaria. La dosis habitual es de 0.4

g/kg durante cinco días o 2 g/kg divididos en dos a cuatro días.<sup>36</sup> La respuesta clínica ocurre en 70% de los casos, se observa desde el segundo día de tratamiento y persiste durante dos meses. Los efectos adversos frecuentes son cefalea, escalofríos, mialgias y dolor torácico. Si éstos se manifiestan, la velocidad de infusión debe disminuirse. Los efectos secundarios severos e infrecuentes son meningitis aséptica, lesión renal aguda, arritmias y eventos tromboembólicos. Puede ocurrir una reacción anafiláctica en pacientes con déficit de inmunoglobulina A.<sup>18</sup>

La plasmaféresis remueve el plasma del paciente que contiene autoanticuerpos circulantes y mediadores inflamatorios, reemplazándolo por albúmina o plasma previamente congelado. Puede realizarse por centrifugación o filtración transmembrana.<sup>37,38</sup> Suelen administrarse cinco recambios (3 a 4 litros por recambio) durante un régimen alternativo de 10 días. La respuesta clínica se observa antes de 48 horas y se mantiene durante unas semanas.<sup>38</sup> Hasta 70% de los pacientes responde favorablemente y los individuos con anticuerpos tipo MuSK muestran muy buena evolución.<sup>39</sup> Debido a que el procedimiento se realiza mediante un acceso venoso central, las complicaciones se relacionan con el mismo (infección, neumotórax, trombosis) o se asocian con las grandes cantidades de volumen intercambiadas durante el tratamiento (hipotensión, desequilibrio hidroelectrolítico, sobrecarga de volumen). No es de elección en pacientes hemodinámicamente inestables.<sup>38</sup> La inmuoabsorción es una técnica muy similar a la plasmaféresis, con la cualidad de ser antígeno-específica, lo que permite el retorno al plasma sanguíneo de componentes no patogénicos. Además, no requiere sustituyente del plasma, lo que la hace más tolerable.<sup>40</sup>

Una serie retrospectiva de casos de pacientes con crisis miasténica mostró que los enfermos ventilados mecánicamente que recibieron plas-

**Cuadro 3.** Predictores de éxito o fracaso de la terapia con ventilación mecánica no invasiva y predictores de éxito en la extubación o de extubación difícil

| Ventilación mecánica no invasiva   | Ventilación mecánica invasiva   |
|--|---|
| <b>Predictores de éxito terapéutico</b><br>Inicio temprano<br>pCO <sub>2</sub> <45 mmHg<br>HCO <sub>3</sub> <30 mEq/L<br>APACHE II <6<br>Buen manejo de secreciones          | <b>Predictores de éxito en la extubación</b><br>SO <sub>2</sub> >92% con FiO <sub>2</sub> <40%<br>Ausencia de hipercapnia<br>PIM $\geq 20$ cmH <sub>2</sub> O<br>Presión soporte <5cmH <sub>2</sub> O |
| <b>Predictores de fracaso terapéutico</b><br>Inicio tardío<br>pCO <sub>2</sub> >50 mmHg<br>HCO <sub>3</sub> >30 mEq/L<br>Amplias comorbilidades<br>Mal manejo de secreciones | <b>Predictores de extubación difícil</b><br>Edad >50 años<br>CVF <25 mL/kg al sexto día<br>HCO <sub>3</sub> >30 mEq/L<br>Complicaciones pulmonares  |



## Neuroflax

maféresis durante dos semanas fueron extubados con más frecuencia que los que habían sido tratados con inmunoglobulina. El estudio no pudo determinar si la plasmaféresis era más efectiva o únicamente actuaba más rápido.<sup>41</sup> En general, ambos tratamientos son igualmente benéficos.<sup>42</sup> Aunque la plasmaféresis actúa de manera más temprana en el paciente crítico, la inmunoglobulina intravenosa es más fácil de administrar, no requiere equipo especial y aunque el fármaco es caro, se asocia con menores complicaciones y costos hospitalarios.<sup>43,44</sup> En caso de no haber una buena respuesta con plasmaféresis, puede reemplazarse con inmunoglobulina. Si no hay respuesta con inmunoglobulina, puede realizarse plasmaféresis. Si la respuesta es parcial con inmunoglobulina, deberá valorarse el uso de plasmaféresis, pues este tratamiento removerá la inmunoglobulina circulante y aminorará los beneficios alcanzados.<sup>10</sup>

Un estudio con distribución al azar y controlado, realizado en 19 pacientes con crisis miasténica, comparó la inmuoabsorción con la plasmaféresis. Los sujetos, divididos en dos grupos, recibieron tres a cinco sesiones de un tratamiento u otro durante un periodo de siete días, removiéndose una dosis baja de plasma, calculada en 20 a 25 mL/kg. Todos los enfermos tuvieron mejoría muy similar en la evaluación clínica, por lo que se concluye la no inferioridad de la inmuoabsorción en relación con la plasmaféresis.<sup>45</sup>

### Suspensión de anticolinesterásicos

Los anticolinesterásicos deben suspenderse durante el periodo en que el enfermo se encuentre inestable. Estos fármacos pueden incrementar las complicaciones pulmonares y desencadenar arritmias. El umbral de la toxicidad colinérgica es menor cuando estos fármacos se administran vía intravenosa, por lo que es frecuente no administrarlos durante la etapa más aguda de la

enfermedad.<sup>46</sup> Aunque no existe consenso acerca de cuándo reiniciarlos, es posible que un buen momento sea cuando el paciente retome la vía oral. Otra conducta es suspenderlos durante 72 horas, reiniciándolos posteriormente mediante sonda de alimentación.<sup>47</sup>

### Corticoesteroides

No forman parte del tratamiento de primera línea en el paciente en crisis. Administrados por vía intravenosa pueden agravar la debilidad, producir miopatía, favorecer infecciones y descontrol glucémico.<sup>48</sup> Si el enfermo responde al tratamiento con inmunoglobulina o plasmaféresis, puede iniciarse prednisona como parte del tratamiento de mantenimiento hasta retomar la vía oral. Si el paciente persiste bajo ventilación mecánica después de dos semanas de tratamiento, debe considerarse la administración de esteroides por sonda enteral a dosis de 1 mg/kg/día.<sup>3</sup> El enfermo que ya recibía tratamiento esteroideo crónico debe continuarlos y nunca suspenderlos de manera abrupta.

### Inmunosupresores

Los más prescritos en el paciente con miastenia grave son azatioprina, metotrexato, micofenolato de mofetilo, ciclosporina y tacrolimus;<sup>49</sup> además se incorpora el tratamiento con anticuerpos monoclonales, como belimumab o rituximab. Este último es particularmente efectivo en el paciente con anticuerpos tipo MuSK.<sup>50</sup> Estos medicamentos no deben administrarse por primera vez en el enfermo con crisis miasténica, pues tienen un inicio de acción tardío. Si el paciente se encontraba en tratamiento con alguno de estos fármacos es recomendable continuarlos, porque aunque todos tienen efectos secundarios y pueden predisponer a infecciones, contribuyen a evitar la resistencia de la crisis y las recaídas tempranas.

# sanfer®

## Timectomía

La timectomía es el único tratamiento que ofrece la opción de remisión completa en algunos pacientes miasténicos.<sup>51</sup> La posibilidad de crisis durante el posoperatorio de cirugía tímica es de 6 a 22%. Algunos factores de riesgo son la existencia de síntomas bulbares en el preoperatorio, títulos elevados de anticuerpos contra acetilcolina y pérdida sanguínea de más de un litro durante la cirugía.<sup>52</sup> Leuzzi y colaboradores desarrollaron una puntuación predictora del riesgo de crisis miasténica después de la cirugía de timo que toma en cuenta cuatro variables: estadio Osseman, índice de masa corporal, tiempo de diagnóstico antes de la cirugía y resección pulmonar durante el acto quirúrgico.<sup>53</sup> El riesgo de padecer una crisis durante el posquirúrgico disminuye si se realiza un abordaje menos invasivo y si previo a la cirugía se da tratamiento con plasmáferesis o inmunoglobulina.<sup>54</sup>

## Opciones en el paciente resistente a tratamiento

En pacientes que no responden a tratamiento convencional puede intentarse la timectomía durante el curso agudo de la enfermedad. La importancia de la resección tímica es cuestionable en pacientes con anti-MuSK positivos.<sup>55</sup> En algunos pacientes timectomizados con comportamiento resistente y crisis recurrentes ha funcionado realizar una nueva cirugía, con búsqueda y resección de cualquier remanente tímico que pueda encontrarse.<sup>56</sup> Existen casos reportados en la bibliografía de pacientes con miastenia grave resistente a tratamiento médico que han evolucionado favorablemente con sesiones de radiación de cuerpo completo; aunque esto nunca se ha realizado en el paciente en crisis respiratoria.<sup>57</sup> Se ha analizado la importancia del factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos en el control de la función de los linfocitos T reguladores y existe un reporte de caso de un paciente con crisis miasténica resistente al tratamiento inmunomodulador

que respondió positivamente a la aplicación de este fármaco.<sup>58</sup>

## Pronóstico

Con tratamiento adecuado, 95% de los pacientes logra sobrevivir a la crisis miasténica. La ventilación mecánica prolongada es más frecuente en pacientes de sexo femenino, con amplias comorbilidades, posoperados de cirugía de timo o con timoma y en pacientes con complicaciones pulmonares.<sup>59</sup> Ésta se asocia con peor pronóstico funcional a corto plazo, aunque no con mayor mortalidad. La media de estancia en la unidad de cuidados intensivos es de 11 a 14 días, pero es mayor en pacientes difíciles de extubar o con complicaciones infecciosas y hemodinámicas.<sup>3</sup> La mortalidad aumenta en pacientes de edad avanzada y las principales causas identificadas de fallecimiento son la tromboembolia pulmonar y la muerte súbita por arritmias.<sup>60</sup>

## Grupos de apoyo

En la actualidad, con el uso de agentes anticolinesterásicos y tratamiento inmunosupresor, la gran mayoría de los sujetos con miastenia grave tiene buena calidad de vida. Por desgracia, un grupo significativo de pacientes, a pesar de recibir tratamiento médico adecuado e incluso timectomía, tienen una enfermedad de difícil control, con importante limitación de la actividad física y crisis recurrentes. En todo el mundo existe un buen número de asociaciones de apoyo al enfermo miasténico. En México se cuenta con organizaciones no gubernamentales, como la Asociación de *Miastenia Gravis* en la ciudad de Mexicali (AMGM), la Asociación Jalisciense de Enfermos de *Miastenia Gravis* (AJEMAC) o la Asociación Mexicana de Ayuda al Enfermo Miasténico (AMAIM), en Nuevo León. Todas proporcionan información, asesoría psicológica y forman una comunidad que busca favorecer la mejor atención integral al individuo que padece esta enfermedad neuromuscular.

## CONCLUSIONES

La miastenia grave es una enfermedad autoinmunitaria que afecta la función motora, cuya máxima expresión de severidad es la crisis miasténica, que es una urgencia neurológica. El médico internista debe estar familiarizado con esta entidad clínica para llegar a su rápido diagnóstico e iniciar tratamiento oportuno y, de ser posible, referir al paciente a la unidad de cuidados intensivos.

## REFERENCIAS

- Pascuzzi RM. The history of myasthenia gravis. *Neurol Clin* 1994;12:231-242.
- Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. *J Neurol Sci* 2007;26:127-133.
- Lacomis D. Myasthenic crisis. *Neurocrit Care* 2005;3:1-6.
- Meyer A, Levy Y. Geoepidemiology of myasthenia gravis. *Autoimmun Rev* 2010;9:383-386.
- Chaudhuri A, Behan PO. Myasthenic crisis. *QJM* 2009;102:97-107.
- Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. *Neurohospitalist* 2011;1:16-22.
- Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, Swarup R, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology* 1997;48:1253-1260.
- Cohen MS, Younger D. Aspects of the natural history of myasthenia gravis: crisis and death. *Ann N Y Acad Sci* 1981;377:670-677.
- Thanvi BR, Lo TC. Update on myasthenia gravis. *Postgrad Med J* 2004;80:690-700.
- Godoy DA, Mello LJ, Masotti L, Di Napoli M. The myasthenic patient in crisis: an update of the management in Neurointensive Care Unit. *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71:627-639.
- Cherian A, Baheti NN, Lype T. Electrophysiological study in neuromuscular junction disorders. *Ann Indian Acad Neurol* 2013;16:34-41.
- Browning J, Wallace M, Chana J, Booth J. Bedside testing for myasthenia gravis: the ice-test. *BMJ Case Rep* 2010;2010.
- Juel VC, Massey J. Myasthenia gravis. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:44.
- Rezania K, Goldenberg F, White S. Neuromuscular disorders and acute respiratory failure: diagnosis and management. *Neurol Clin* 2012;30:161-185.
- Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:2294-2304.
- Barnett C, Katzberg H, Nabavi M, Bril V. The quantitative myasthenia gravis score: comparison with clinical, electrophysiological, and laboratory markers. *J Clin Neuromuscul Dis* 2012;13:201-205.
- Burns TM, Conaway M, Sanders DB. The MG Composite. A valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. *Neurology* 2010;74:1434-1440.
- Kim JY, Park KD, Richman DP. Treatment of myasthenia gravis based on its immunopathogenesis. *J Clin Neurol* 2011;7:173-183.
- Cereda E, Dario Beltramolli D, Pedrollo C, Costa A. Refractory myasthenia gravis, dysphagia and malnutrition: a case report to suggest disease-specific nutritional issues. *Nutrition* 2009;25:1067-1072.
- Seron C, Zamora M, Labarta L, Mallor T. Enteral nutrition in critical care. *J Clin Med Res* 2013;5:1-11.
- Nguyen NQ. Pharmacological therapy of feed intolerance in the critically ill. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014;5:148-155.
- Blichfeldt L, Hansen BD. Anesthesia and myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:17-22.
- Mirski MA, Lewin JJ. Sedation and pain management in acute neurological disease. *Semin Neurol* 2008;28:611-630.
- Rello J, Lode H, Cornaglia G, Masterton R. A European care bundle for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2010;36:773-780.
- Howard RS, Radcliffe J, Hirsch NP. General care on the neuromedical intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:10-15.
- Ahmed S, Kirmani JF, Janjua N, Alkawi A, et al. An update on myasthenic crisis. *Curr Treat Options Neurol* 2005;7:129-141.
- Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, Agus M, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patient. *Crit Care Med* 2012;40:3251-3276.
- Seneviratne J, Mandrekar J, Wijidicks EF, Rabinstein AA. Noninvasive ventilation in myasthenic crisis. *Arch Neurol* 2008;65:54-58.
- Wu JY, Kuo PH, Fan PC, Wu HD et al. The role of non-invasive ventilation and factors predicting extubation outcome in myasthenic crisis. *Neurocrit Care* 2009;10:35-42.
- Keenan SP, Sinuff T, Burns KE, Muscedere J, et al. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ* 2011;183:195-214.
- Varelas PN, Chua HC, Natterman J, Barmadia L, et al. Ventilatory care in myasthenia gravis crisis: assessing the baseline adverse event rate. *Crit Care Med* 2002;30:2663-2668.
- Rea-Neto A, Youssef NC, Tuche F, Brunkhorst F, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Crit Care* 2008;12:56.



33. Rabinstein AA, Mueller-Kronast N. Risk of extubation failure in patients with myasthenic crisis. *Neurocrit Care* 2005;3:213-215.
34. Ferrer M, Sellares J, Torres A. Noninvasive ventilation in withdrawal from mechanical ventilation. *Semin Respir Crit Care Med* 2014;35:507-518.
35. Gelfand E. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med* 2012;367:2015-2025.
36. Graves D, Vernino S. Immunotherapies in neurologic disorders. *Med Clin N Am* 2012;96:497-452.
37. Gold R, Hohlfeld R, Toyka KV. Progress in the treatment of myasthenia gravis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2008;1:99-114.
38. Juel VC, Massey JM. Autoimmune myasthenia gravis: recommendations for treatment and immunologic modulation. *Curr Treat Options Neurol* 2005;7:3-14.
39. Mantegazza R, Bonanno S, Camera G, Antozzi C. Current and emerging therapies for the treatment of myasthenia gravis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7:151-160.
40. Shenga JR, Grimme S, Bhattacharya P, Stowell MH, et al. *In vivo* adsorption of autoantibodies in myasthenia gravis using nanodisc-incorporated acetylcholine receptor. *Exp Neurol* 2010;225:320-327.
41. Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS, Mohammad Y, et al. Plasma exchange *versus* intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. *Neurology* 1999;52:629-632.
42. Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, Nwe P, Bril V. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2011;76:2017-2023.
43. Statland JM, Ciafaloni E. Myasthenia gravis. Five new things. *Neurol Clin Pract* 2013;3:126-133.
44. Heatwole C, Holloway R, Noyes K. Plasma exchange vs intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis crisis: an acute hospital cost comparison study. *J Clin Neuromuscul Dis* 2011;13:85-94.
45. Köhler W, Bucka C, Klingel R. A randomized and controlled study comparing immunoadsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. *J Clin Apher* 2011;26:347-355.
46. Panda S, Goyal V, Behari M, Singh S, Srivastava T. Myasthenic crisis: a retrospective study. *Neurol India* 2004;52:453-456.
47. Werneck LC, Scola RS, Braco FM, Comerlato EA, Bezerra F. Myasthenic crisis. Report of 24 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60:519-524.
48. Panegyres PK, Squier M, Mills KR, Newsom-Davis J. Acute myopathy associated with large parenteral dose of corticosteroid in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:702-704.
49. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol* 2014;175:408-418.
50. Nowak RJ, DiCapua D, Zebardast N, Goldstein JM. Response of patients with refractory myasthenia gravis to rituximab: a retrospective study. *Ther Adv Neurol Disord* 2011;4:259-266.
51. Lucchi M, Ricciardi R, Melfi F, Duranti L, et al. Association of thymoma and myasthenia gravis: oncological and neurological results of the surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:812-816.
52. Nam TS, Lee SH, Kim BC, et al. Clinical characteristics and predictive factors of myasthenic crisis after thymectomy. *J Clin Neurosci* 2011;18:1185-1188.
53. Leuzzi G, Meacci E, Cusumano G, Cesario A, et al. Thymectomy in myasthenia gravis: proposal for a predictive score of postoperative myasthenic crisis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:76-88.
54. Jensen P, Bril V. A comparison of the effectiveness of intravenous immunoglobulin and plasma exchange as preoperative therapy of myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2008;9:352-355.
55. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest* 2006;116:2843-2854.
56. Ng JK, Ng CS, Underwood MJ, Laub KK. Does repeat thymectomy improve symptoms in patients with refractory myasthenia gravis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;18:376-380.
57. Durelli L, Ferrio MF, Urgesi A, Poccardi G, et al. Total body irradiation for myasthenia gravis: a long-term follow-up. *Neurology* 1993;43:2215-2221.
58. Rowin J, Thirupathi M, Arhebamen E, Sheng J, et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor treatment of a patient in myasthenic crisis: effects on regulatory T cells. *Muscle Nerve* 2012;46:449-453.
59. Kalita J, Kohat AK, Misra UK. Predictors of outcome of myasthenic crisis. *Neurol Sci* 2014;35:1109-1114.
60. Berrouschot J, Baumann I, Kalischewski P, Sterker M, Schneider D. Therapy of myasthenic crisis. *Crit Care Med* 1997;25:1228-1235.



## Experiencias en calidad médica en un centro hospitalario con la intención de ofrecer una buena práctica

Tanur-Tatz B

### Resumen

En este artículo se da a conocer que el Departamento de Calidad Médica es fundamental en un centro hospitalario, al buscar como principal objetivo una conciliación amistosa de las quejas recibidas, que puedan cubrir las expectativas de todos los protagonistas en los casos que se intervienen y evitar problemas graves a la institución y su personal. Se explica el proceso para el seguimiento de las quejas. Se describe la información de las quejas médicas que se generaron en 2014, y que inició desde el año 2000. Se insiste en el tipo de quejas recibidas y se resalta la importancia de las mismas, lo que ha permitido su análisis adecuado en la resolución de los casos, con lo que se mejora la calidad de la atención.

**PALABRAS CLAVE:** quejas, protagonistas, casos, calidad de la atención.

Med Int Méx. 2016 May;32(3):355-358.

## Experiences of medical quality in a hospital with the intention of providing a better medical practice.

Tanur-Tatz B

### Abstract

This paper discloses that the Department of Medical Quality is fundamental in a hospital, looking as main objective a conciliation of the complaints received, which can meet the expectations of all protagonists in the cases involved, avoiding serious problems for the institution and its staff. It explains the process for tracking and monitoring complaints. Information describes medical complaints that were generated in 2014, which started since 2000, emphasizing the type of complaints received and highlighting the importance of them, which has allowed proper analysis in the resolution of cases improving quality of care.

**KEYWORDS:** complaints; protagonists; cases; quality of care

**Italdermol® G**

Médico internista, gastroenterólogo y hepatólogo. Ex presidente y fundador de la Asociación de Medicina Interna de México y Ex presidente y fundador de Consejo Mexicano de Medicina Interna. Internista, Hospital ABC, Ciudad de México.

Recibido: 2 de abril 2016

Aceptado: mayo 2016

### Correspondencia

Dr. Bernardo Tanur Tatz  
cdtanur@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Tanur-Tatz B. Experiencias en calidad médica en un centro hospitalario con la intención de ofrecer una buena práctica. Med Int Méx. 2016 mayo;32(3): 355-358.



## ANTECEDENTES

En el año 2000, a raíz de mi nombramiento como director médico en el hospital, iniciamos un sistema que consiste en atender y conversar con los pacientes de nuestra institución, que por una razón u otra reportan insatisfacciones o desviaciones de la atención médica y paramédica durante su estancia hospitalaria o en cualquier otra circunstancia que involucre la atención incorrecta por parte del personal que labora en el centro hospitalario.<sup>1,2</sup>

El inicio de la Dirección Médica fue en 2005. En la actualidad se solicita llenar un formulario de quejas (documento oficial solicitado por Calidad Médica, en el que el paciente manifiesta su queja, generándose un número de registro del caso, suceso o problema que nos informa el paciente, familiar o ambos, mediante el formulario de quejas para el seguimiento correspondiente) que relate el motivo de sus reclamos.<sup>3-5</sup>

Se han cumplido 15 años de este ejercicio hospitalario y hasta la fecha se han atendido más de 2,000 casos.

### Proceso e información de las quejas médicas

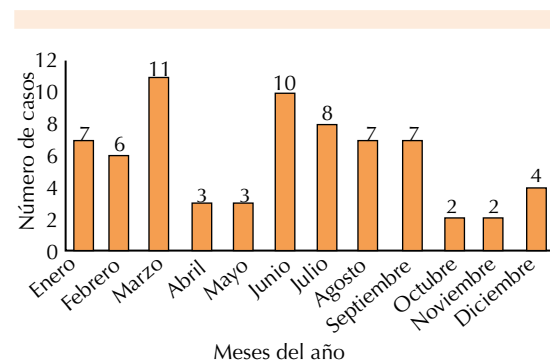
Al recibir el formulario de quejas nos comunicamos de inmediato con los médicos, paramédicos, enfermeras, etcétera, que están involucrados. Se organizan reuniones, primero con los protagonistas (son todos los profesionales de salud que trabajan en el hospital y que han sido referidos en una queja; médicos, paramédicos, personal de apoyo diagnóstico, enfermería y administrativos) que nos permiten conocer su punto de vista, y luego con los pacientes, familiares o ambos que interpusieron la queja médica; esta reunión puede ser o no en conjunto con los protagonistas y se explica el análisis del caso; en 90% de los casos se ha logrado conciliar al máximo el evento analizado.

Cuando los pacientes o familiares no llegan a la conformidad total se les ofrece acudir a otras instancias, como la Comisión Nacional de Arbitraje Médico (CONAMED),<sup>6,7</sup> sistema ya conocido por la mayoría del cuerpo médico nacional y que por fortuna, sólo en 10% de nuestros casos se ha sugerido la opción de otras instancias.

El Departamento de Calidad Médica concluye su intervención de los casos cuando se ha logrado la conciliación entre las partes involucradas y ya no interviene, por lo que se deslinda de cualquier acción cuando la persona que manifiesta una queja considera que su caso debe pasar a otras instancias o, bien, solicita una indemnización.

En 2014 realizamos el seguimiento de 70 casos (Figura 1) que nos permitieron conocer las insatisfacciones no sólo de nuestros pacientes y familiares, sino de nuestro cuerpo médico que, en su conjunto, nos han servido para mejorar la calidad de la atención médica: finalidad óptima de nuestro trabajo.

En 2014, al hacer el análisis, examinamos que en 38% de los casos el principal problema es la falta de comunicación entre el médico y el



**Figura 1.** Porcentaje de la conclusión de los casos de acuerdo con la base de datos del Departamento de Calidad Médica.



## Italdermol® G

paciente o sus familiares, sobre todo en la explicación previa a la atención médica ofrecida (Figura 2). Sólo en 1% de los casos han ocurrido casos clasificados como negligencia, impericia, ignorancia, exceso, defecto, omisión y error y, de acuerdo con esta puntualización, se llega a recomendar la amonestación correspondiente.

Las amonestaciones pueden ser transitorias, verbales o escritas, expulsión temporal o definitiva con el dictamen del Comité de Ética.

Otro elemento importante en el análisis de los casos (Figura 2) refiere 21% de fallas en la atención clínica por no haber realizado un diagnóstico, tratamiento más preciso o ambos, con base en los datos clínicos del paciente. También referimos que en 15% de los casos se han presentado quejas por honorarios médicos

en las que resalta la falta de explicación en el cobro previo de los mismos, no informando al paciente el costo aproximado de la atención médica o quirúrgica. Se obtuvo 9% de casos de quejas médicas que se producen por falta de comunicación y seguimiento posoperatorio. El 16% de los casos envuelve las circunstancias de la relación médico-paciente, de la que sólo nos enteramos con la recepción del reporte de comentarios del paciente.

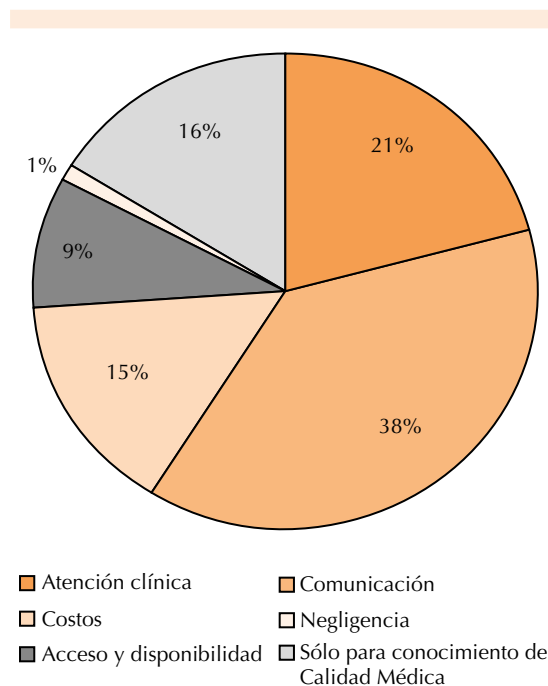
Observamos que sólo 1% del personal en general que se ve involucrado en alguno de estos eventos vuelve a efectuar una acción similar que origine una nueva queja.

### CONCLUSIONES

Informamos que no dejan de existir casos en que un médico realice gestos, explicaciones inadecuadas o inclusive acusaciones efectuadas contra otro médico.

Consideramos que el trabajo de Calidad Médica es elemental dentro de los procesos del centro hospitalario y es necesario que se perpetúe, pues ha evitado problemas graves a nuestra institución y su personal.

La finalidad del Departamento de Calidad Médica es mejorar la calidad de la atención y un medio para ello es la opinión de nuestros pacientes, misma que es de suma importancia para nosotros; por esta razón, para la adecuada atención y seguimiento informamos a los usuarios que toda la información y documentación que se nos proporcione respecto a alguna anomalía del personal médico de este centro hospitalario nos ayudará a tratar de corregirlo, tomando las acciones necesarias para que no vuelva a suceder; intervenimos como vía de comunicación entre el paciente y el médico(s) del hospital involucrado(s), como apoyo a la solución del problema que originó la queja médica.



**Figura 2.** Porcentaje de las quejas recibidas en 2014 de acuerdo con la base de datos del Departamento de Calidad Médica con las variables definidas para la clasificación de las quejas.





Nuestro principal objetivo es buscar la conciliación amistosa que pueda cubrir las expectativas de todos los involucrados en los casos que se intervienen.

Por lo expuesto, concluimos que la calidad de la atención médica integral en sus diferentes fases ha mejorado; incluso envuelve una de las acciones más importantes: la actitud hacia el paciente y la comunicación con éste, que es uno de los grandes problemas que vivimos.

Agradezco al doctor Oliver Saud Rivas Ubaldo su cooperación en este trabajo.

## REFERENCIAS

1. Donabedian A. La calidad de la asistencia. ¿Cómo podría ser evaluada? Rev Calidad Asistencial 2001;17:S83.
2. Donabedian A. Exploration in quality assessment and monitoring. In: Harbor A, editor. The definition of quality and approaches to its assessment. Mich: Health administration Press; 1980.
3. Hernández-Torres F, Fajardo-Dolci G, Santacruz-Varela J. La queja médica: elemento para el fortalecimiento de la seguridad del paciente. Rev CONAMED 2008;13:30-38.
4. Klein R. Complaints against doctors. Who is a patient's friend? Role of Ombudsman. Br Med J 1973;2:729-730.
5. Dirección General de Calidad y Educación en Salud. Modelo de Gestión para la Atención de Quejas [consultado 30 de abril de 2015] disponible en: [http://www.calidad.salud.gob.mx/site/calidad/dmp-process\\_04.html](http://www.calidad.salud.gob.mx/site/calidad/dmp-process_04.html).
6. CONAMED. Guía de términos sobre motivos de queja de la Comisión Nacional de Arbitraje Médico. CONAMED: México, 2008.
7. Comisión Nacional de Arbitraje Médico. ¿Tiene una inconformidad? [consultado 30 de abril de 2015] disponible en: [http://www.conamed.gob.mx/main\\_2010.php](http://www.conamed.gob.mx/main_2010.php).

## 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](http://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.



Thiocacid®

## Anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>

González-Martínez KI<sup>1</sup>, Farell-Rivas J<sup>2</sup>, Bautista-Piña V<sup>3</sup>

### Resumen

Comunicamos el caso clínico de un paciente de 48 años de edad, sin antecedentes de importancia, cuyo motivo de consulta fue fatiga crónica y parestesias. Posterior a la evaluación clínica se diagnosticó anemia megaloblástica asociada con déficit de vitamina B<sub>12</sub>, polineuropatía sensitiva y atrofia gástrica. Se trató con vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico y erradicación de *H. pylori*; evolucionó con respuesta adecuada luego de dos meses de tratamiento. Las anemias megaloblásticas son anemias macrocíticas en las que los progenitores de los hematíes de la médula ósea tienen alteraciones de la síntesis de ADN. La causa más frecuente de anemia megaloblástica es la carencia de vitamina B<sub>12</sub> o de ácido fólico. La vitamina B<sub>12</sub>, o cobalamina, se sintetiza por bacterias intestinales; la principal causa de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> es la anemia perniciosa, que se manifiesta como fase final de la gastritis atrófica autoinmunitaria; sin embargo, la gastritis atrófica crónica ambiental asociada con *H. pylori* puede provocar déficit en la absorción de vitamina B<sub>12</sub> y, como consecuencia, causar anemia megaloblástica. Algunos autores consideran a la gastritis crónica atrófica una enfermedad preneoplásica, porque está demostrada la evolución desde atrofia gástrica a metaplasia intestinal, sobre la que puede aparecer displasia y adenocarcinoma gástrico. La endoscopia alta con toma de biopsia es el pilar fundamental para identificar la existencia y tipo de atrofia gástrica; los hallazgos típicos son: ausencia de los pliegues gástricos, palidez de la mucosa y visualización de vasos submucosos; estos hallazgos deben confirmarse por vía histopatológica y posteriormente determinar la existencia o no de gastritis autoinmunitaria con marcadores serológicos para tener seguimiento, diagnóstico y tratamiento adecuados.

**PALABRAS CLAVE:** anemia megaloblástica, enfermedad autoinmunitaria, gastritis atrófica, factor intrínseco, deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>.

<sup>1</sup> Médico general, Clap (clínica de atención primaria).

<sup>2</sup> Médico adscrito, servicio de Cirugía General, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX. Médico adscrito, Hospital Ángeles Pedregal. Servicio de Endoscopia gastrointestinal, Clap (Clínica de atención primaria).

<sup>3</sup> Servicio de Patología, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX.

Med Int Méx. 2016 May;32(3):359-363.

## Megaloblastic anemia due to deficiency of vitamin B<sub>12</sub>

González-Martínez KI<sup>1</sup>, Farell-Rivas J<sup>2</sup>, Bautista-Piña V<sup>3</sup>

### Abstract

We present the case report of a 48-year-old male with no relevant past medical history, which presented with chronic fatigue and paresthesias; after a full medical evaluation he was diagnosed with megaloblastic

Recibido: 14 de octubre 2015

Aceptado: marzo 2016

### Correspondencia

Dra. Karen Itzel González Martínez  
Avenida Chapingo 1900

56101 Texcoco de Mora, Estado de México  
karen.glz@centromedicoclapp.com.mx

### Este artículo debe citarse como

González-Martínez KI, Farell-Rivas J, Bautista-Piña V. Anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. Med Int Méx. 2016 mayo;32(3):359-363.

anemia associated with vitamin B<sub>12</sub> deficiency, sensitive polyneuropathy and gastric atrophy. He was treated with vitamin B<sub>12</sub>, folic acid and eradication of *H. pylori* infection; after two months of treatment symptoms disappeared. Megaloblastic anemias are macrocytic anemias in which the progenitors of red cells from bone marrow have alterations of DNA synthesis. The most frequent cause of megaloblastic anemia is the lack of vitamin B<sub>12</sub> and/or folic acid. Cobalamin or vitamin B<sub>12</sub> is synthesized by intestinal bacteria, the major cause of vitamin B<sub>12</sub> deficiency is pernicious anemia (PA), which is presented as the final stage of autoimmune atrophic gastritis; however, environmental chronic atrophic gastritis associated with *H. pylori* can cause deficit of vitamin B<sub>12</sub> absorption and consequently lead to megaloblastic anemia. Chronic atrophic gastritis is considered by some authors a preneoplastic disease, as it has been demonstrated the evolution from gastric atrophy intestinal metaplasia to gastric dysplasia and consequently to adenocarcinoma in a small group of patients. Upper endoscopy with biopsy is essential to identify the presence and type of gastric atrophy, typical endoscopic findings are: the absence of gastric folds, pale mucosa and submucosal vessels display, these findings must be confirmed via histopathological study and then to determine the presence or absence of autoimmune gastritis with serological markers to have a proper following, diagnosis and treatment.

**KEYWORDS:** megaloblastic anemia; autoimmune disease; atrophic gastritis; intrinsic factor; vitamin B<sub>12</sub>



<sup>1</sup> Médico general, Clap (clínica de atención primaria).

<sup>2</sup> Médico adscrito, servicio de Cirugía General, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX. Médico adscrito, Hospital Ángeles Pedregal. Servicio de Endoscopia gastrointestinal, Clap (Clínica de atención primaria).

<sup>3</sup> Servicio de Patología, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX.

#### Correspondence

Dra. Karen Itzel González Martínez  
Avenida Chapingo 1900

56101 Texcoco de Mora, Estado de México  
karen.glz@centromedicoclap.com.mx

## ANTECEDENTES

La anemia megaloblástica es la expresión de un trastorno madurativo de los precursores eritroides y mieloides que da lugar a eritropoyesis ineficaz y cuyas causas más frecuentes son el déficit de vitamina B<sub>12</sub>, de ácido fólico o de ambos.<sup>1</sup>

Esta alteración está presente en las tres líneas celulares de la médula ósea (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas), así como en células no hematopoyéticas con elevado recambio celular (piel, mucosas, epitelio gastrointestinal).<sup>1</sup>

La vitamina B<sub>12</sub>, o cobalamina, desempeña un papel clave como coenzima en la síntesis de ADN y en la maduración celular, así como en la síntesis de lípidos neuronales. El organismo hu-

mano es incapaz de sintetizarla, por lo que debe aportarse con los alimentos; luego de atravesar el intestino delgado, unida al factor intrínseco, proteína sintetizada por las células parietales del fundus gástrico, su absorción se realiza en el íleon distal; por ello, aunque es secretada por un gran número de bacterias intestinales, el aprovechamiento de la vitamina es mínimo, debido a que la síntesis ocurre en sitios distales del lugar fisiológico de absorción.<sup>1</sup>

Los requerimientos mínimos diarios de cobalamina varían alrededor de 2-5 µg/día y se estima que las reservas corporales y la circulación enterohepática generan un importante ahorro de la vitamina y son suficientes para cubrir los requerimientos diarios, luego de un periodo de 3 a 4 años con déficit de aporte vitamínico.<sup>2</sup>



## Thioctacid®

La principal causa de anemia megaloblástica es la carencia de vitamina B<sub>12</sub>, que a su vez está provocada principalmente por anemia perniciososa, que se manifiesta como fase final de la gastritis atrófica autoinmunitaria; sin embargo, la gastritis atrófica crónica ambiental asociada con *H. pylori* puede provocar déficit en la absorción de vitamina B<sub>12</sub> y como consecuencia, llevar a una anemia megaloblástica.

La anemia perniciosa es una enfermedad reconocida en diferentes grupos étnicos y edades; suele ser subclínica y los pacientes suelen tener síntomas relacionados con dispepsia. Se relaciona con hipotiroidismo autoinmunitario en 40% de los pacientes, así como con otras enfermedades autoinmunitarias, como diabetes y vitíligo.<sup>3,4</sup>

La endoscopia alta con toma de biopsia es el pilar fundamental para identificar la existencia y tipo de atrofia gástrica; los hallazgos típicos son ausencia de los pliegues gástricos, palidez de la mucosa y visualización de vasos submucosos; estos hallazgos deben confirmarse por vía histopatológica y posteriormente determinar la existencia o no de gastritis autoinmunitaria con marcadores serológicos para tener un adecuado seguimiento, diagnóstico y tratamiento.<sup>5,6</sup>

### CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 48 años de edad, sin antecedentes patológicos de importancia. Su padecimiento actual inició tres meses atrás, con disminución en la memoria a corto plazo, parestesias en las extremidades superiores, fatiga y debilidad generalizada. Dos semanas con dispepsia no investigada, con dolor ulceroso en el epigastrio, no relacionado con ingestión de medicamentos, así como plenitud posprandial. Acudió a consulta por rectorragia de 24 horas de evolución, en abundante cantidad, a decir del paciente y de color rojo rutilante, que se relacionó al evacuar. A la exploración física se

reportó palidez de tegumentos generalizada, dos úlceras aftoides en la lengua y los carillos, con soplo holosistólico, abdomen sin alteraciones, ano con hemorroide externa trombosada sin más agregados y sangrado escaso en el guante al realizar el tacto. Como parte de la evaluación se solicitaron estudios de laboratorio, imagen, panendoscopia y colonoscopia.

Se descartó la ingestión de medicamentos relacionados con anemia macrocítica, enfermedad pulmonar, hepática y hemólisis; además de que el paciente no tenía antecedentes quirúrgicos de gastrectomía, ingestión crónica de inhibidor de la bomba de protones; tampoco era vegetariano ni tenía datos clínicos de insuficiencia pancreática.

Los estudios de laboratorio mostraron los siguientes resultados: TSH 2.61, FI 2.0 UR/mL, gastrina menor de 10 pg/mL, Hg 6.6, Hto 14%, leucocitos 4.02, plaquetas 83, ácido fólico 13.9 ng/mL (3-17), vitamina B<sub>12</sub> 31 pg/mL (211-956), hierro sérico 186 mcg/dL, transferrina 149 mg/dL, ferritina 629 ng/mL, saturación de hierro 81%, perfil viral para hepatitis B y C negativo, creatinina 0.81 mg/dL, bilis indirecta 1.23 mg/dL, DHL 4,682 UI/L, GGT 23 U/L, FA U/L, AST 144 U/L, ALT 117 U/L, INR 1.23, HA1C 5.6%. AC antifactor intrínseco 2.0, anticélulas parietales (-), TSH: 2.61 (Cuadro 1).

En el frotis se reportó: macrocitos ++, anisocromía +, acantocitos +, dacriocitos +, basofilia difusa +, se observó punteado basófilo y un

**Cuadro 1.** Resultados de laboratorio

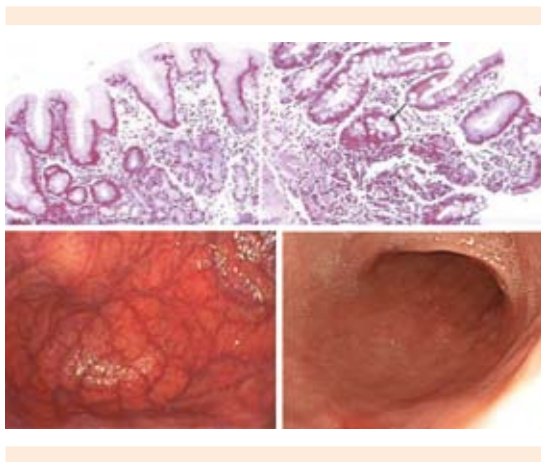
| Iniciales<br>(18-05-15) | Postratamiento<br>(12-06-2015) | Postratamiento<br>(11-07-15) |
|-------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| HB 6.6 g/dL             | HB 10.3 g/dL                   | HB 13.9 g/dL                 |
| Hto 17.4%               | Hto 32%                        | Hto 46.2%                    |
| Plaquetas 83,000        | Plaquetas 162,000              | Plaquetas<br>152,000         |
| DHL 4,682 UI/L          | DHL 884 UI/L                   |                              |

# MEDA

eritroblasto. La tomografía axial computada de abdomen contrastada se encontró sin alteraciones.

En la panendoscopia se encontró gastritis crónica atrófica de predominio en cuerpo y fondo (visualización de vasos submucosos, aplanamiento de pliegues gástricos y palidez generalizada); antro y duodeno sin alteraciones. Se tomaron biopsias de acuerdo con el protocolo de Sidney y se separaron las biopsias de antro y cuerpo en frascos separados. En las biopsias de la mucosa gástrica se reportó: gastritis crónica folicular, con atrofia focal de predominio en cuerpo y fondo, *Helicobacter pylori* positiva y metaplasia intestinal completa (Figura 1).

Al paciente se le indicó tratamiento con vitamina B<sub>12</sub> (hidroxicobalamina) 1,000 mg/día, vía intramuscular, durante 7 días; después, dosis de una vez a la semana, durante cuatro semanas, y luego, 1,000 mg/mes; hasta después de seis semanas de recuperar las concentraciones de Hg mayores de 12 g/dL y de reponer las concentraciones de vitamina B<sub>12</sub>; posteriormente, continuar con dosis altas de vitamina B<sub>12</sub>, vía oral.



**Figura 1.** Biopsias de la mucosa gástrica que evidencian gastritis crónica folicular con atrofia focal de predominio en cuerpo y fondo, *Helicobacter pylori* positiva y metaplasia intestinal completa.

## DISCUSIÓN

La deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> es multicausal. El término anemia perniciosa se aplica cuando la deficiencia vitamínica se asocia con atrofia gástrica crónica, inducida por mecanismos autoinmunitarios (gastritis crónica autoinmunitaria); sin embargo, también podemos hablar de gastritis atrófica crónica ambiental (tipo B) asociada con *H. pylori*; ambas difieren en su fisiopatología y localización, pero comparten algunos hallazgos histopatológicos.<sup>4</sup>

Los pacientes con gastritis atrófica del cuerpo principalmente padecen anemia por deficiencia de hierro y la deficiencia de hierro puede aparecer de manera concomitante con anemia perniciosa. Otras causas conocidas de anemia macrocítica y deficiencia de cobalamina son enfermedades hepáticas, síndrome mielodisplásico, gastritis atrófica multifocal (enfermedad antigua por *H. pylori*), resección o enfermedad ileal, entre otras. Para el diagnóstico definitivo de gastritis atrófica se requiere la toma de biopsias de acuerdo con el protocolo de Sidney.<sup>3</sup>

El diagnóstico de anemia perniciosa se realiza con hemoglobina menor de 13 g/dL, en hombres, y menor de 12 g/dL, en mujeres, volumen corpuscular medio mayor de 100 fL y disminución de cobalamina menor de 350 pg/mL.<sup>2,3</sup>

Aunque en nuestro paciente se observaron anticuerpos anticélulas parietales negativos, no se descartó por completo el diagnóstico de anemia perniciosa, porque en la bibliografía se afirma que 10% de pacientes con anemia perniciosa tienen esta negatividad debido a la unión completa del anticuerpo con el antígeno –sin quedar autoanticuerpos circulantes–, insuficiencia de producción del anticuerpo o desaparición del anticuerpo por desaparición del antígeno en el tiempo de la medición.<sup>4</sup>



## Thioctacid®

El tratamiento está dirigido a la deficiencia de cobalamina y a la vigilancia de la deficiencia de hierro; una vez controladas las concentraciones de vitamina B<sub>12</sub>, debe realizarse hemograma anual completo, con determinación de concentraciones de cobalamina y ferritina sérica.<sup>3</sup>

En casos en los que se confirme *H. pylori* por histopatología, debe iniciarse tratamiento de erradicación, ya sea con tratamiento triple (subsalicilato de bismuto más metronidazol, más tetraciclina, más omeprazol [lansoprazol], más claritromicina, más metronidazol o amoxicilina) o tratamiento cuádruple (omeprazol, subsalicilato de bismuto, metronidazol y tetraciclina). El objetivo del tratamiento inicial de erradicación debe ser la obtención de una tasa de buenos resultados, de 85 a 90%. No se recomiendan tratamientos con dos fármacos porque los estudios han demostrado que las tasas de erradicación son menores de 80 a 85%.<sup>5</sup>

En sujetos menores de 50 años, un número importante de casos incipientes de gastritis atrófica asociada con deficiencia de B<sub>12</sub> se alivian con el tratamiento: restablecimiento de los pliegues, engrosamiento de la mucosa gástrica, porque las causas no son inmunitarias, sino bacterianas, parasitarias o farmacológicas.<sup>1</sup>

Los pacientes con gastropatía crónica atrófica pueden tener mayor riesgo de padecer cáncer gástrico y tumor carcinoide; la prevalencia de neoplasia gástrica en estos pacientes se reporta de 1 a 3% para adenocarcinoma y 1 a 7% para carcinoide gástrico; los beneficios de la vigilancia no están bien establecidos; sin embargo, se sugiere un seguimiento endoscópico de 2 a 4 años, con remoción de lesiones pequeñas (menores de 1 cm) y resección quirúrgica de las mayores de 3 cm.<sup>6,7</sup>

### CONCLUSIONES

Ante la existencia de anemia megaloblástica por resultado de una biometría, siempre es

fundamental tomar el diagnóstico diferencial y descartar de manera inicial tres posibles causas: hepática (por ejemplo, cirrosis), hematológica (anemia perniciosa, síndrome mielodisplásico) y medicamentosa, entre otras.

En nuestro caso, la historia clínica orientó de manera inicial a posible anemia megaloblástica; sin embargo, muchos pacientes tienen enfermedad silente o subclínica, por lo que se requiere apoyo de otros métodos diagnósticos. En este artículo demostramos que si tenemos un nivel de sospecha alto y atención integral del paciente, la enfermedad puede diagnosticarse y tratarse en un primer nivel de atención.

Además, es importante disminuir las inquietudes y el sentir del paciente, al cambiar considerablemente la actitud del médico de primer contacto frente a la enfermedad y el enfermo; en la ética médica, tratar “al paciente y padeciente” y de esta manera darle un enfoque integral.

### REFERENCIAS

1. Romero-Valdez JG, Sandoval-Benetti CE, et al. Anemia megaloblástica. Rev de Posgrado de la Via Cátedra de Medicina, 2008;177):17-21. Disponible en: [http://med.unne.edu.ar/revista/revista177/4\\_177.pdf](http://med.unne.edu.ar/revista/revista177/4_177.pdf)
2. Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia: new insights from a gastroenterological point of view. World J Gastroenterol 2009;15:5121-5128. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.15.5121>
3. Neumann WL, Coss E, Rugge M, Genta RM, et al. Autoimmune atrophic gastritis—pathogenesis, pathology and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013;10:529-541. doi: 10.1038/nrgastro.2013.101. Published online 18 June 2013. 4. Mehan Méndez V, Ramírez J, Cerrillo G, Ticse L, Ramos T. Anemia perniciosa y atrofia gástrica. Acta Med Per 2012;29:204-207.
5. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, et al. Harrison. Principios de Medicina Interna. 18ª ed. México: McGraw-Hill, 2012;1:862-872.
6. Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, Davila RE, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. Gastrointest Endosc 2006;63:570-580.
7. Manzano ML, Morillas JD. Gastritis atrófica, ¿es útil el seguimiento endoscópico? GH Continuada, 2004;3:44-46. Disponible en [www.ghcontinuada.com](http://www.ghcontinuada.com)



# Efecto de riociguat en tres pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica críticamente enfermos en un centro hospitalario de tercer nivel en Puebla, México

Herrera-García JC<sup>1,2</sup>, Sánchez-Pérez R<sup>2</sup>, Jaramillo-Arellano LE<sup>1</sup>, Espinosa-Arellano A<sup>1</sup>



## Resumen

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica es una enfermedad difícil de diagnosticar y tratar. Forma parte de un grupo de enfermedades catastróficas con mortalidad alta en los pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar. En la actualidad, el tratamiento está determinado por medicamentos con múltiples vías de inactivación de la remodelación pulmonar, como los antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y prostaciclina. Riociguat, una molécula soluble que estimula la vía de la guanilato ciclasa del óxido nítrico, es un medicamento aprobado, prometedor en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y la hipertensión pulmonar asociada con enfermedad tromboembólica. Riociguat ha demostrado mejoría significativa en la tolerancia al ejercicio y en los parámetros clínico-funcionales. Se comunican tres casos de pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad tromboembólica crónica, críticamente enfermos, de diferentes causas, en clase funcional IV de la consulta externa de nuestro centro y que tuvieron alivio notable con la administración de riociguat. Los casos descritos ofrecen evidencia inicial en nuestra práctica médica acerca de los beneficios de riociguat en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad tromboembólica crónica críticamente enfermos, al optimizar parámetros clínicos y hemodinámicos. Estos beneficios han permitido al paciente una mejor calidad de vida y disminuir de manera radical la mortalidad.

**PALABRAS CLAVE:** riociguat, hipertensión pulmonar, enfermedad tromboembólica crónica.

<sup>1</sup>Unidad de hipertensión pulmonar, Hospital Universitario de Puebla.

<sup>2</sup>Unidad de hipertensión pulmonar, departamento de Cardioneumología, Fundación Madonna Di Guadalupe.

Recibido: 29 de octubre 2015

Aceptado: abril 2016

## Correspondencia

Dr. José Carlos Herrera García  
Unidad de Hipertensión Pulmonar  
Hospital Universitario de Puebla  
Fundación Madonna Di Guadalupe  
Avenida Kepler 2143, Reserva Territorial Atlxáyotl  
72190 Puebla, Puebla  
jchg10@yahoo.com.mx

## Este artículo debe citarse como

Herrera-García JC, Sánchez-Pérez R, Jaramillo-Arellano LE, Espinosa-Arellano A. Efecto de riociguat en tres pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica críticamente enfermos en un centro hospitalario de tercer nivel en Puebla, México. Med Int Méx. 2016 mayo;32(3):364-370.



Med Int Méx. 2016 May;32(3):364-370.



## Effect of riociguat in three critically ill patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension in a tertiary hospital in Puebla, Mexico.

Herrera-García JC<sup>1,2</sup>, Sanchez-Pérez R<sup>2</sup>, Jaramillo-Arellano LE<sup>1</sup>, Espinosa-Arellano A<sup>1</sup>

### Abstract

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension is a difficult disease to diagnose and treat. It is part of a group of catastrophic diseases with high mortality in the group of patients diagnosed with pulmonary hypertension. The therapy is currently determined by a group of drugs with multiple pathways inactivation in lung remodeling as endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase-5 inhibitors and prostacyclin. Recently, riociguat, a soluble molecule that stimulates guanylate cyclase pathway of nitric oxide, is a drug approved promising in the treatment of pulmonary hypertension and pulmonary hypertension associated with thromboembolism. In recent years, riociguat has shown significant improvement in exercise tolerance and hemodynamic parameters that allow clinical improvement. These cases described provide initial evidence of our medical practice on the benefits of riociguat in critically ill patients with pulmonary hypertension secondary to thromboembolism, in which clinical and hemodynamic parameters improvement was achieved. These benefits have enabled the patient a better quality of life and reduce mortality dramatically.

**KEYWORDS:** riociguat; pulmonary hypertension; chronic thromboembolic disease

<sup>1</sup>Unidad de hipertensión pulmonar, Hospital Universitario de Puebla.

<sup>2</sup>Unidad de hipertensión pulmonar, departamento de Cardioneumología, Fundación Madonna Di Guadalupe.

### Correspondence

Dr. José Carlos Herrera García  
Unidad de Hipertensión Pulmonar  
Hospital Universitario de Puebla  
Fundación Madonna Di Guadalupe  
Avenida Kepler 2143, Reserva Territorial  
Atlixcáyotl  
72190 Puebla, Puebla  
jchg10@yahoo.com.mx

### ANTECEDENTES

En los pacientes con hipertensión pulmonar persistente deben considerarse dos diagnósticos diferenciales importantes: hipertensión arterial pulmonar e hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad tromboembólica crónica, enfermedades poco frecuentes hace unos años cuya prevalencia se ha elevado recientemente debido a mejores métodos diagnósticos y a la búsqueda minuciosa por parte de los médicos.

La causa de la hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad tromboembólica crónica aún es indefinida, tomando en cuenta que el principio de la enfermedad está determinado por émbolos pulmonares no resueltos y que enfermedades como el lupus eritematoso sistémico y trombofilias hereditarias tienen más riesgo de provocarla debido a un episodio previo de tromboembolia pulmonar. En los últimos años, las enfermedades respiratorias crónicas como enfermedad pulmonar obstructiva crónica,





neumopatías intersticiales, apnea del sueño y cáncer han elevado su prevalencia como causa de la enfermedad.<sup>1-5</sup>

Los estudios hemodinámicos en hipertensión arterial pulmonar e hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad tromboembólica crónica describen como diagnóstico hemodinámico los datos determinantes de la enfermedad (presión arterial pulmonar media mayor a 25 mmHg en reposo, presión en cuña menor a 15 mmHg y resistencias vasculares pulmonares mayores a tres unidades Wood).<sup>6-9</sup> El ecocardiograma torácico ha tenido relevancia en el diagnóstico presuntivo de la enfermedad en la elevación de la presión sistólica de la arteria pulmonar y disfunción del ventrículo derecho, acompañados de la elevación del péptido natriurético cerebral como marcador de disfunción ventricular. En términos sintomáticos, los pacientes tienen intolerancia al ejercicio, disnea al ejercicio, síncope, dolor torácico, palpitaciones y edema.<sup>10-12</sup>

Las metas de los tratamientos actuales están dirigidas a mejorar la clase funcional, incrementar la capacidad de ejercicio, normalizar la función ventricular derecha, disminuir la progresión de la enfermedad y aumentar la supervivencia. En sentido histórico, los agentes orales como los antagonistas del receptor de la endotelina y los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 han sido el tratamiento de primera línea; sin embargo, en la actualidad los pacientes han tenido que recibir un segundo medicamento para el control de la enfermedad, sobre todo en etapas avanzadas con hipertensión severa.<sup>13-16</sup>

Riociguat es la primera molécula de una clase de tratamiento llamado “estimulante de la vía de la guanilato ciclasa de la vía del óxido nítrico (sGC)”; tiene doble mecanismo de acción: el primero es sensibilizar la sGC para activar el receptor del óxido nítrico; el segundo es mediante la generación del guanosín monofosfato cíclico (cGMP), al estimular la vasodilatación,

con efectos antiinflamatorios, antifibróticos y antiproliferativos.<sup>17-20</sup>

En estudios clínicos controlados, riociguat ha demostrado que mejora la caminata de seis minutos (más de 30 metros vs más de 6 metros con placebo), ayuda en la disminución de las resistencias vasculares, péptido natriurético cerebral y muestra mejoría en la clase funcional, así como en las escalas de disnea, como Borg y mMRC.<sup>21-22</sup>

## CASOS CLÍNICOS

Se comunican tres casos de pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad tromboembólica crónica críticamente enfermos, de diferentes causas, en clase funcional IV de la consulta externa de nuestro centro y que tuvieron alivio notable con la administración de riociguat. La revisión de los expedientes y los estudios complementarios se basaron en los estándares éticos del comité de nuestra institución. Los tres pacientes dieron su consentimiento de comunicación de casos. Todos los casos se informaron al comité de Neumología, Hemodinámica, Cirugía de Tórax y Cardiología de la institución (Cuadro 1).

### Caso 1

Paciente femenina de 60 años de edad, con antecedente de apnea del sueño grave sin tratamiento durante cinco años. Ingresó a nuestro centro por padecer disnea en reposo, síncope, hipoxemia severa y cianosis generalizada, así como saturación de 50% al aire del ambiente; disminución de ruidos respiratorios bilaterales. Se le inició tratamiento con oxígeno a dosis altas y ecocardiograma, con reporte de presión sistólica de la arteria pulmonar de 90 mmHg; se continuó con tratamiento a base de ventilación mecánica no invasiva, con alivio de la hipoxemia de 80%; además de tratamiento con diurético, oxígeno,

**Cuadro 1.** Mejoría clínico-funcional de los pacientes con riociguat

| Parámetro                             | Paciente 1         |                      | Paciente 2         |                      | Paciente 3         |                      |
|---------------------------------------|--------------------|----------------------|--------------------|----------------------|--------------------|----------------------|
|                                       | Antes de riociguat | Después de riociguat | Antes de riociguat | Después de riociguat | Antes de riociguat | Después de riociguat |
| Disnea                                | +                  | +/-                  | +                  | -                    | +                  | +/-                  |
| Borg                                  | 5                  | 2                    | 6                  | 3                    | 5                  | 2                    |
| mMRC                                  | 4                  | 3                    | 4                  | 3                    | 4                  | 3                    |
| Síncope                               | +                  | -                    | +                  | -                    | +                  | -                    |
| CF WHO NYHA                           | IV                 | III                  | IV                 | III                  | IV                 | III                  |
| Caminata de seis minutos              | 6 metros           | 30 metros            | 5 metros           | 15 metros            | 5 metros           | 25 metros            |
| spO <sub>2</sub> AA (%)               | 79                 | 88                   | 50                 | 75                   | 60                 | 79                   |
| spO <sub>2</sub> FiO <sub>2</sub> 32% | 80%                | 90%                  | 75%                | 82%                  | 82%                | 89%                  |
| Frecuencia cardíaca (lpm)             | 110                | 88                   | 110                | 90                   | 110                | 88                   |
| PSAP (mmHg)                           | 88                 | 60                   | 90                 | 78                   | 85                 | 70                   |
| Ventilación mecánica no invasiva      | Diurna y nocturna  | Nocturna             | Diurna y nocturna  | Nocturna             | Diurna y nocturna  | Nocturna             |

+: presente; -: ausente; +/-: intermitente; mMRC: The Modified Medical Research Council; CF WHO NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; pO<sub>2</sub>: saturación parcial de oxígeno; AA: al aire ambiente; FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; lpm: latidos por minuto.

anticoagulantes, espirolactona y sildenafil a dosis de 25 mg/8 horas, VO. A las 72 horas tuvo alivio de los síntomas, se envió nuevamente a ecocardiograma, mismo que reportó presión sistólica de la arteria pulmonar de 88 mmHg, así como disnea intermitente mediante ventilación mecánica no invasiva. El gammagrama pulmonar documentó múltiples zonas de hipoperfusión de manera bilateral, por lo que se concluyó el diagnóstico de hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad tromboembólica crónica.

Se intentó que la paciente realizara caminata de seis minutos, con reporte de seis metros caminados con saturación de 80%, con fracción inspirada de oxígeno en 60%. La radiografía de tórax reportó cardiomegalia y la espirometría reportó patrón restrictivo leve a moderado (capacidad vital forzada 55%). Se le inició tratamiento con riociguat 1 mg/12 horas, VO, durante un mes, con alivio importante de los síntomas, alivio de la disnea de Borg 5 a 2 y escala modificada de disnea de 4 a 3; continuó con oxígeno suplementario, a dosis de 3 L/min y ventilación mecánica no invasiva nocturna, con alivio de

los síntomas. El caso fue discutido en conjunto con los servicios de Cardiología, Hemodinamia y Neumología; debido a la inestabilidad de la paciente, no se le practicó cateterismo cardíaco.

Tres meses después de iniciado el tratamiento con riociguat, la paciente incrementó la caminata de seis minutos, de 6 a 30 metros caminados, con disminución de la frecuencia cardíaca de 110 a 88 lpm, mejoría de la clase funcional de IV a III, disminución de la presión sistólica de la arteria pulmonar de 88 a 60 mmHg y saturación con oxígeno a 3 L/min de 88%; continuó con ventilación mecánica no invasiva. La paciente tuvo un cuadro de hipotensión durante el inicio del tratamiento, que se alivió a los dos días del mismo, sin repercusiones en la dosis. Está en espera de la realización de cateterismo cardíaco y aumento de la dosis de tratamiento.

## Caso 2

Paciente femenina de 79 años de edad, con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica en tratamiento y antecedente de tromboembolia pul-



monar cinco años previos, con anticoagulación, tratada durante un año por fractura de cadera derecha y trombosis del miembro pélvico ipsilateral, así como obesidad. Ingresó a nuestro centro luego de hospitalización por neumonía, por persistir con hipoxemia severa de 50%, disnea en reposo, no tolerar el decúbito y padecer síncope; con ruidos respiratorios disminuidos bilaterales, saturación con fracción inspirada de 60%; la espirometría reportó patrón restrictivo moderadamente grave. Se le inició protocolo de estudio con la realización de angiotomografía, que evidenció múltiples trombos centrales y periféricos en ambas arterias pulmonares y subsegmentarias; ecocardiograma con presión sistólica de la arteria pulmonar de 90 mmHg.

A la paciente se le inició tratamiento con oxígeno a dosis altas, ventilación mecánica no invasiva, espironolactona y anticoagulantes. A las 48 horas tuvo deterioro respiratorio con saturación de 40%; se inició ventilación mecánica no invasiva continua a parámetros altos. La paciente se interconsultó con los servicios de Hemodinamia y Cirugía de tórax y se concluyó que no era apta para practicarle cateterismo o tratamiento quirúrgico debido a su estado respiratorio inestable. La clínica de hipertensión pulmonar decidió, previo consentimiento, iniciar tratamiento con riociguat a dosis de 1 mg/12 horas, VO, además del tratamiento ya establecido. A las 72 horas la paciente tuvo alivio de los síntomas, con retiro de la ventilación mecánica no invasiva continua a discontinua; el ecocardiograma de control reportó presión sistólica de la arteria pulmonar de 85 mmHg y saturación de 82% con fracción inspirada de oxígeno de 50%. Se intentó prueba de caminata de seis minutos, con resultado de cinco metros caminados con disnea y saturación de 81%.

Tres meses después de tratamiento con riociguat 1 mg/12 horas, VO, la paciente tuvo alivio de los síntomas: disnea Borg de 6 a 3; escala modificada de disnea de 4 a 3; ventilación mecánica no invasiva intermitente con oxígeno a dosis de 3 L/min; caminata de seis minutos de 5 a 15 metros

caminados; el ecocardiograma de control reportó presión sistólica de la arteria pulmonar de 78 mmHg en el protocolo de aumento de la dosis.

### Caso 3

Paciente femenina de 68 años de edad, con diagnóstico de obesidad e hipertensión arterial sistémica; antecedente de colecistectomía laparoscópica, cinco años antes. Ingresó al servicio de Urgencias por cuadro de insuficiencia respiratoria aguda con saturación de 79%, taquicardia de 110 lpm y frecuencia respiratoria de 30 rpm. A su ingreso a hospitalización se le realizaron estudios paraclínicos, con los siguientes resultados: dímero D alto, cardiomegalia grado II e hipertrofia de las cavidades derechas en el electrocardiograma. Se le inició tratamiento con oxígeno a dosis altas, anticoagulantes y diuréticos, con alivio de los síntomas; además, se le inició protocolo de tromboembolia pulmonar. La angiotomografía de tórax reportó múltiples trombos subsegmentarios bilaterales; éstos no se observaron en los troncos centrales; el ecocardiograma reportó presión sistólica de la arteria pulmonar de 89 mmHg.

Por ello se decidió iniciar ventilación mecánica no invasiva continua con fracción inspirada de oxígeno de 60%; a las 72 horas de iniciado el tratamiento la paciente tuvo alivio de la disnea y mejoría en la oxigenación. Un nuevo ecocardiograma reportó presión sistólica de la arteria pulmonar de 85 mmHg, por lo que se decidió iniciar tratamiento con riociguat. Asimismo, el gammagrama pulmonar reportó múltiples zonas de hipoperfusión de manera bilateral, por lo que se concluyó el diagnóstico de hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad tromboembólica crónica. Se intentó que la paciente realizara caminata de seis minutos, con reporte de cinco metros caminados con saturación de 80%, con fracción inspirada de oxígeno de 60%; la radiografía de tórax reportó cardiomegalia;



la espirometría demostró patrón restrictivo leve a moderado (capacidad vital forzada de 50%). Se le inició tratamiento con riociguat 1 mg/12 horas, VO, durante un mes, con alivio importante de los síntomas, mejoría en la escala de disnea de Borg 5 a 2 y escala modificada de disnea de 4 a 3; así como oxígeno suplementario a dosis de 3 L/min y ventilación mecánica no invasiva nocturna con alivio de los síntomas. El caso se discutió en conjunto con los servicios de Cardiología, Hemodinamia y Neumología; debido a la inestabilidad de la paciente no se consideró realizarle cateterismo cardiaco.

Tres meses después de iniciado el tratamiento con riociguat, la paciente incrementó la caminata de seis minutos de 5 a 25 metros caminados, con disminución de la frecuencia cardiaca de 110 a 88 lpm, mejoría de la clase funcional de IV a III, disminución de la presión sistólica de la arteria pulmonar de 85 a 70 mmHg, saturación con oxígeno a 3 L/min de 89% y continuó con ventilación mecánica no invasiva, así como con el protocolo de incremento de dosis.

## DISCUSIÓN

Se publicaron recientemente las guías internacionales de la Sociedad Europea de Cardiología y Neumología de Hipertensión Pulmonar, en las que se incluyó a riociguat como tratamiento inicial, con recomendación IIB para pacientes con clase funcional según la Organización Mundial de la Salud II-III, así como tratamiento adicional en pacientes con clase funcional según la Organización Mundial de la Salud III-IV. Aún no existe un algoritmo reciente de su prescripción en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad tromboembólica crónica en clase funcional IV, que fue el común denominador en nuestras pacientes.

Las tres pacientes estudiadas en nuestra serie de casos tuvieron una clase funcional de la

Organización Mundial de la Salud IV, además de comorbilidades y limitación pulmonar muy importante, con necesidad de ventilación mecánica no invasiva; sin embargo, mostraron alivio al iniciar el tratamiento con riociguat. A las pacientes no se les dio tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa debido a su inestabilidad, así como por su diagnóstico, y por iniciar un tratamiento que les ofreciera alivio durante las primeras horas de hospitalización.

Las pacientes tuvieron mejoría notable con la administración de riociguat, sobre todo en la capacidad ventilatoria y en el ejercicio, así como tolerancia al retiro de la ventilación, pues se trataba de pacientes críticamente enfermas que requerían dosis de oxígeno altas, con estado de salud crítico y probabilidades altas de desenlace fatal a corto plazo.

Luego de tres meses de tratamiento con riociguat, las pacientes mejoraron de manera parcial, con tolerancia a la caminata, toleraron la dieta, sin exacerbaciones, con disminución de la ventilación mecánica no invasiva. Hasta el momento están en vigilancia cada 15 días por la clínica de hipertensión pulmonar.

Las pruebas funcionales, como la caminata de seis minutos, son un patrón de referencia mundial de mejoría, luego de la administración del medicamento; en nuestros casos, las pacientes tuvieron mejoría notable, de permanecer en cama a dar algunos pasos. Por acuerdo del comité de ética del hospital, en conjunto con los servicios más importantes, se decidió no realizar cateterismo o algún otro tratamiento quirúrgico, debido al grado de inestabilidad que tenían las pacientes. El beneficio del medicamento permitió que las pacientes pasaran de la incapacidad a la actividad; no obstante, siguen en la lucha contra la hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad tromboembólica crónica, por lo pronto, con incremento de la dosis en los próximos meses.



## CONCLUSIÓN

Riociguat es una molécula nueva en el tratamiento de la hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad tromboembólica pulmonar; en 2013 la aprobó la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos y ha comprobado su beneficio en este tipo de afecciones a corto plazo al mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Los casos comunicados ofrecen evidencia inicial temprana en nuestra práctica médica de los beneficios del tratamiento en pacientes críticamente enfermos, al optimizar los parámetros fisiológicos, funcionales y hemodinámicos. Estos beneficios se han reportado en el tratamiento de primera o segunda línea de diversas enfermedades; por el momento, el beneficio de riociguat ha permitido a pacientes con clase funcional grado IV y críticamente enfermos, incorporarse a su vida cotidiana de la manera más integral posible.

## REFERENCIAS

- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2016;37:67-119.
- Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007;131:1917-1928.
- McNeil K, Dunning J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Heart* 2007;93:1152-1158.
- Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:34-41.
- McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006;114:1417-1431.
- Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:40-47.
- McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:73-81.
- Ruan C-H, Dixon RA, Willerson JT, Ruan KH. Prostacyclin therapy for pulmonary arterial hypertension. *Tex Heart Inst J* 2010;37:391-399.
- Galiè N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:60-72.
- Adempas: Whippany: Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc; 2014. *Cardiol Ther*
- Schermuly RT, Stasch JP, Pullamsetti SS, et al. Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008;32:881-891.
- Stasch JP, Pacher P, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation* 2011;123:2263-2273.
- Stasch JP, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension. *Handb Exp Pharmacol* 2013;218:279-313.
- Follmann M, Griebenow N, Hahn MG, et al. The chemistry and biology of soluble guanylate cyclase stimulators and activators. *Angew Chem Int Ed Engl* 2013;52:9442-9462.
- Stasch JP, Hobbs AJ. NO-independent, haem-dependent soluble guanylate cyclase stimulators. *Handb Exp Pharmacol* 2009;191:277-308.
- Dumitrascu R, Weissmann N, Ghofrani HA, et al. Activation of soluble guanylate cyclase reverses experimental pulmonary hypertension and vascular remodeling. *Circulation* 2006;113:286-295.
- Geschka S, Kretschmer A, Sharkovska Y, et al. Soluble guanylate cyclase stimulation prevents fibrotic tissue remodeling and improves survival in salt-sensitive Dahl rats. *PLoS One* 2011;6:21853.
- Becker EM, Stasch JP, Bechem M, et al. Effects of different pulmonary vasodilators on arterial saturation in a model of pulmonary hypertension. *PLoS One* 2013;8:73502.
- Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, PATENT-1 Study Group, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330-340.
- Humbert MJ, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Efficacy of riociguat in pretreated *versus* treatment-naïve patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the phase III PATENT-1 study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:3534.
- Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319-329.
- Taichman DB, Ornelas J, Chung L, et al. Pharmacologic therapy for pulmonary hypertension in adults. CHEST guidelines and expert panel report. *Chest* 2014;146:449-475.



# Poliposis inflamatoria gigante como manifestación de enfermedad de Crohn



Ramírez-Del Pilar R<sup>1</sup>, Sánchez-Ávila E<sup>2</sup>, Alemán-Domínguez D<sup>3</sup>, Matamoros-Mejía AP<sup>4</sup>, Terán-González JO<sup>5</sup>, Reyes-Jiménez AE<sup>6</sup>, Castro-D'Franchis LJ<sup>7</sup>

## Resumen

Se comunica un caso de poliposis inflamatoria gigante difusa operado por la sospecha de cáncer de colon sigmoides. Esta entidad es una manifestación poco frecuente de enfermedad inflamatoria intestinal que se asocia en dos tercios de los casos con enfermedad de Crohn. Se cree que puede originarse a partir de la regeneración de la mucosa, en un estado de remisión posterior a procesos inflamatorios recurrentes. No obstante, el crecimiento de esta poliposis inflamatoria llega a ser gigante en ocasiones extraordinarias, conjuntándose en varias formas, como una masa consolidada o una masa con apariencia de gusanos, que se denomina poliposis inflamatoria intestinal localizada. Las manifestaciones clínicas son semejantes a las de cualquier enfermedad inflamatoria intestinal y puede manifestarse con síntomas derivados de las masas polipoideas colónicas. El tratamiento recomendado es la resección colónica con el estudio histopatológico completo que permita descartar neoplasia colónica. La revisión bibliográfica descrita pone al día los conocimientos acerca de esta enfermedad que permitan al internista tenerla en mente con el fin de diagnosticarla con oportunidad.

**PALABRAS CLAVE:** poliposis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, cáncer de colon.

Med Int Méx. 2016 May;32(3):371-375.

## Giant inflammatory polyposis as manifestation of Crohn's disease.

Ramírez-Del Pilar R<sup>1</sup>, Sánchez-Ávila E<sup>2</sup>, Alemán-Domínguez D<sup>3</sup>, Matamoros-Mejía AP<sup>4</sup>, Terán-González JO<sup>5</sup>, Reyes-Jiménez AE<sup>6</sup>, Castro-D'Franchis LJ<sup>7</sup>

## Abstract

This paper reports the case of giant inflammatory polyposis submitted to surgical procedure for suspected sigmoid colon cancer. This entity is a rare manifestation of inflammatory bowel disease and is associated in two thirds of cases to Crohn's disease. It is believed to come from the

<sup>1</sup> Residente del tercer año de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Residente del primer año de Medicina Interna.

<sup>3</sup> Residente del tercer año de Geriátria.

<sup>4</sup> Residente del cuarto año de Medicina Interna.

<sup>5</sup> Jefe del servicio de Medicina Interna.

<sup>6</sup> Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.

<sup>7</sup> Subdirector Médico.

Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

Recibido: 3 de noviembre 2015

Aceptado: abril 2016

## Correspondencia

Dr. Rodolfo Ramírez Del Pilar  
Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos  
Campo Matillas 52  
02720 Ciudad de México  
rodomedbun@gmail.com

## Este artículo debe citarse como

Ramírez-Del Pilar R, Sánchez-Ávila E, Alemán-Domínguez D, Matamoros-Mejía AP y col. Poliposis inflamatoria gigante como manifestación de enfermedad de Crohn. Med Int Méx. 2016 mayo;32(3):371-375.

regeneration of the mucosa in a state of recurrent inflammatory processes after remission. Nevertheless, this inflammatory polyposis growth becomes giant on extraordinary occasions, taking various forms such as a consolidated mass or pasty worm and is denominated localized inflammatory intestinal polyposis. The clinical manifestations are similar to that of any inflammatory bowel disease and may present with symptoms arising from polypoid masses of the colon. The recommended treatment is the complete colonic resection with histopathological study to rule out malignancy in the colon. The literature review of recent knowledge about this disease allows the internist to take this into account in order to diagnose it with opportunity.

**KEYWORDS:** polyposis; inflammatory bowel disease; Crohn's disease; colon cancer

**sanfer**<sup>®</sup>

**Correspondence**

Dr. Rodolfo Ramírez Del Pilar  
Hospital Central Norte de Petróleos  
Mexicanos  
Campo Matillas 52  
02720 Ciudad de México  
rodomedbun@gmail.com

**ANTECEDENTES**

La poliposis inflamatoria gigante es una lesión poco común benigna, asociada con enfermedad inflamatoria intestinal. Se manifiesta en 66% en enfermedad de Crohn y 33% en colitis ulcerosa. Con frecuencia se confunde con cáncer de colon porque contiene tejido mucoso y submucoso; sin embargo, predomina el infiltrado inflamatorio. Las complicaciones más frecuentes son la obstrucción colónica e intususcepción, que requieren tratamiento quirúrgico.

**CASO CLÍNICO**

Paciente masculino de 54 años de edad, con los siguientes antecedentes de importancia: alcoholismo de tipo social e índice tabáquico de 0.7 paquetes al año, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome de intestino irritable.

El padecimiento actual inició hacía cuatro meses, caracterizado por fiebre intermitente, diaforesis, escalofríos y pérdida de 18 kilogramos de peso en un periodo de tres meses, así como estreñimiento; a la exploración física no se

observaron alteraciones evidentes, por lo que se decidió su hospitalización para estudio.

Durante su estancia en el hospital el paciente persistió con fiebre intermitente, dolor abdominal y estreñimiento; la tomografía abdominal reportó un tumor heterogéneo en el sigmoides (Figura 1). A la rectosigmoidoscopia se encontró una lesión polipoidea múltiple, de la que se tomó biopsia con resultado histopatológico inicial de pólipos hiperplásicos sésiles y colitis crónica inespecífica moderada.

El paciente continuó con los síntomas, a los que se agregó síndrome doloroso abdominal; la radiografía abdominal evidenció dilatación colónica y niveles hidroaéreos; la laparotomía exploradora demostró tumor abdominal que afectaba el sigmoides y la unión rectosigmoidea, que se extendía al retroperitoneo, con formación de absceso pericolónico abierto a cavidad, sin disrupción de la pared intestinal, que fue resecada y enviada a estudio de patología que reportó: enfermedad inflamatoria intestinal intramural crónica con hiperplasia de la capa muscular y granulomatosa no caseificante con-



**Figura 1.** Tumor heterogéneo en el sigmoides (flecha).

sistente con enfermedad de Crohn e hiperplasia folicular linfoide (Figura 2). La evolución clínica del paciente posterior al procedimiento aunado al tratamiento de la enfermedad de Crohn fue hacia la mejoría, con remisión de los síntomas iniciales y seguimiento en el servicio de Gastroenterología.

## DISCUSIÓN

Los pólipos inflamatorios son una complicación común de la enfermedad inflamatoria intestinal, como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, presente en 10 a 20% de todos los casos.<sup>1</sup> Se cree que la poliposis inflamatoria puede originarse a partir de la regeneración de la mucosa, en un estado de remisión posterior a procesos inflamatorios recurrentes de la enfermedad inflamatoria intestinal. No obstante, en ocasiones extraordinarias, el crecimiento de esta poliposis inflamatoria llega a ser gigante, conjuntándose en varias formas,



**Figura 2.** Poliposis inflamatoria gigante.

como una masa consolidada o una masa con apariencia de gusanos, que se denomina poliposis inflamatoria intestinal localizada.<sup>2</sup>

La poliposis inflamatoria gigante intestinal, también conocida como poliposis filiforme o pseudopoliposis, es una entidad poco frecuente, bien documentada, descrita en la fase activa o quiescente de la enfermedad inflamatoria intestinal. Existen hallazgos documentados desde 1965, mayormente asociada con colitis ulcerosa. Puede abarcar todos los segmentos colónicos; el colon transverso y el colon descendente son las ubicaciones más frecuentes, con tendencia a manifestarse tempranamente en el curso de la enfermedad inflamatoria.<sup>3</sup>

En términos estadísticos ocurre en mujeres entre 20 y 40 años de edad, con reporte endoscópico de pancolitis uno a cinco antes de la manifestación de la poliposis gigante inflamatoria.<sup>4</sup> Esta entidad no causa síntomas específicos relacionados con el crecimiento de la poliposis, excepto síntomas asociados con la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal de base; la obstrucción intestinal y la intususcepción son las complicaciones que se han reportado.<sup>5</sup> Se han informado datos clínicos asociados, como dolor abdominal tipo cólico, anemia, hipoproteïnemia y masa palpable abdominal.<sup>6</sup>



## sanfer®

De acuerdo con su patogenia, se ha reconocido que la poliposis inflamatoria es consecuencia de la regeneración de la mucosa posterior a la ulceración de la misma, donde la poliposis gigante localizada aparece como resultado del crecimiento de la mucosa arrastrada y deformada por la corriente fecal y peristaltismo.<sup>7</sup> Sin embargo, los factores responsables etiológicos de esta poliposis permanecen desconocidos. La historia natural de estas lesiones y su naturaleza benigna aún no se han aclarado, al igual que los factores predisponentes a formar esta lesión y no una displasia formal.<sup>8</sup>

No existen signos patognomónicos clínicos, radiológicos o endoscópicos a diferenciar entre un pseudopólipo colónico y un adenoma vellosos, displasia, masa o carcinoma. Por lo general, la poliposis filiforme tiene una forma firme y delgada, que se asemeja a los tallos de los pólipos pediculados, sin las cabezas. El tamaño de los pólipos puede variar entre 1.5 y 3 centímetros de longitud y hasta 0.5 centímetros de diámetro.<sup>9</sup> Estas proyecciones pueden mostrarse como pólipos solitarios o como poliposis difusa distribuida sobre una vasta área de la mucosa colónica.<sup>10</sup> Los periodos largos de inflamación que alternan con ulceración pueden llevar a la formación de proyecciones falángicas, de ahí su nombre: filiforme. Los hallazgos histológicos más comunes son la hiperplasia linfoide, inflamación crónica activa, infiltración marcada de células inflamatorias en la mucosa, edema significativo de la mucosa, úlceras profundas fisuradas, hiperplasia de los nervios circundantes a la mucosa, frecuentemente reportada como lesión benigna.<sup>11</sup>

El tratamiento ha sido colectomía en la mayoría de los casos reportados, debido a que no se sabe la historia natural de la enfermedad; además, según el tamaño de la poliposis con frecuencia causa obstrucción intestinal.<sup>12</sup> El potencial de malignidad de esta lesión es incierto, hasta que se disponga de más información, se

recomienda individualizar el abordaje basado en las características de la enfermedad de cada paciente, así como valorar su posible tratamiento quirúrgico.<sup>13,14</sup>

### CONCLUSIONES

La poliposis inflamatoria gigante es una enfermedad benigna infrecuente asociada con la enfermedad de Crohn; no obstante, ante cualquier sospecha clínica, endoscópica o imagenológica deberá realizarse colectomía con estudio histopatológico complementario que permita descartar una neoplasia del colon, que es el principal diagnóstico diferencial que el médico internista debe descartar.

### REFERENCIAS

1. Wyse J, Lamooureux E, Gordon P, Bitton A. Occult displasia in a localized giant pseudopolyp in Crohn's colitis: A case report. *J Gastroenterol* 2009;23:477-478.
2. Fumimoto Y, Tamagawa K, Toshinori I, Sawa Y, Nishida T. Localized giant inflammatory polyposis of the ileocecum associated with Crohn's Disease: Report of a case. *Osaka University Graduate school of Medicine. Case Rep Gastroenterol* 2008;2:128-133.
3. Zeki S, Catnach S, King A, Hallan R. An obstructing mass in a young ulcerative colitis patient. *World J Gastroenterol* 2009;15:877-878.
4. Nagashima M, Sugishita Y, Moriyama A, et al. Tumor-like growth of giant inflammatory polyposis in a patient with ulcerative colitis. *Case Rep Gastroenterol* 2013;7:352-357.
5. Chang L, Yun L, Jong C, Jin L. Filiform polyposis in the sigmoid colon: A case series. *World J Gastroenterol* 2010;16:2443-2447.
6. Yada S, Matsumoto T, Kudo T, et al. Colonic obstruction due to giant inflammatory polyposis in a patient with ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2005;40:536-539.
7. Okayama N, Itoh M, Yokoyama Y, et al. Total obliteration of colonic lumen by localized giant inflammatory polyposis in ulcerative colitis: report of a Japanese case. *Intern Med* 1996;35:24-29.
8. Zeki S, Catnach S, King A, et al. An obstructing mass in a young ulcerative colitis patient. *World J Gastroenterol* 2009;15:877-878.
9. Kovalcik PJ, Szydowski TR: Localized giant pseudopolyposis of the colon in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1980;23:268-270.



## Stadium

10. Tajiri T, Tate G, Mitsuya T, et al. Localized giant inflammatory polyposis (filiform polyposis) with diverticula in ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2003;38:912-914.
11. Koinuma K, Togashi K, Konishi F, et al. Localized giant inflammatory polyposis of the cecum associated with distal ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2003;38:880-883.
12. Kosugi I, Tada T, Tsutsui Y, et al. Giant inflammatory polyposis of the descending colon associated with a Crohn's disease-like colitis. *Pathol Int* 2002;52:318-321.
13. Munchar J, Rahman HA, Zawawi MM. Localized giant pseudopolyposis in ulcerative colitis. *Eur Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1385-1387.
14. Ryu CB, Kwon KW, Kim JO, et al. Localized giant pseudopolyposis in Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2002;55:914.

### 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](http://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.



Ciproflox.DM OKSEN® Viravir Senosiain®

Texcoco de Mora, Estado de México a 4 mayo de 2016

Estimado Dr. Manuel Ramiro H.

Los que suscribimos, autor y coautor del artículo **Parálisis facial bilateral secundaria a granulomatosis de Wegener**, publicado en Med Int Mex 2015;31(6):776-781, hacemos la corrección en cuanto a la escritura y corrección ortográfica del

autor principal, citado como: Javier Arturo Santos Espinoza, siendo el correcto Javier Arturo Santos Espinosa. Esto con la finalidad de la acreditación y adjudicación correcta del autor principal.

Dr. Javier Arturo Santos Espinosa  
Dr. César Raúl Aguilar García



Ciproflox.DM OKSEN® Viravir Senosiain®

**Manuel Ramiro**

**Oliver Sacks**

***En movimiento. Una vida***

Anagrama. México 2015

Sacks fue un muy distinguido escritor, un brillante investigador, un sagaz clínico, un hombre inquieto y observador. Creo que éstas son algunas de las atribuciones que le permitieron crear una obra tan importante y trascendental. Logró llevar los problemas de los pacientes neurológicos al público y hacer reflexionar a los médicos sobre la problemática de los enfermos. Algunas de sus obras son, en mi opinión, muy importantes: *Musicofilia* y *Migraña* cambiaron la apreciación general sobre esta cefalea y la posibilidad de que la música sirve como apoyo en diferentes padecimientos. *Despertares* resultó un éxito, tanto de público como de crítica; fue llevada al cine también con gran éxito de taquilla, público y crítica que, al final, diluyeron el fracaso del experimento clínico al resultar sólo pasajera la mejoría de los pacientes con encefalitis letárgica con el tratamiento de L-dopa. En fin, un hombre con capacidad de percepción y de reflexión realmente sorprendente y con capacidad maravillosa para escribir.

En plena cumbre de su capacidad creativa le fueron descubiertas metástasis hepáticas de una

neoplasia. Después de estudiarlo se determinó que era un melanoma; le habían extirpado uno ocular muchos años antes. Se determinó un muy mal pronóstico y aunque él decidió no realizar mayores maniobras terapéuticas, alguna se hizo, y su fracaso lo llevó a suspenderlas, todo esto lo relató Sacks en dos columnas periodísticas, donde anunció, además, que realizaría una autobiografía, que seguramente tenía ya avanzada. Por cierto, el periodismo fue otra de las vertientes en que destacó; es más, sus primeros logros de difusión fueron a través de este medio.

Las causas que llevan a alguien a escribir su autobiografía pueden ser muy diversas y seguramente confluyen. Después de leer la de Sacks me parece que decidió que fuera su última obra por que no quiso que otros contaran mejor o peor su fructífera, convulsa, complicada y siempre solitaria vida. Después de *En movimiento*, difícilmente se podría escribir una biografía de Sacks más precisa, más íntima.

Los lectores admiradores de Sacks no conocíamos muchos de los detalles de su vida; conocerlos, descritos por él, nos puede hacer apreciar más su obra.

# Normas para autores

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 cuádruplicado, 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](http://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 descripciones serán las actuales y relacionadas con la investigación. Se excluye la pertenencia a empresas y sociedades anónimas.
4. Todo material gráfico (figuras) deberá enviarse en diapositivas, en color o blanco y negro, nítidas y bien definidas. En el marco de cada diapositiva se anotará, con tinta, la palabra clave que identifique el trabajo, el número de la ilustración, apellido del primer autor y con una flecha se indicará cuál es la parte superior de la figura. Si la diapositiva incluyera material previamente publicado, deberá acompañarse de la autorización escrita del titular de los derechos de autor. Forzosamente deben citarse en el texto.
5. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo disquete del texto señalando en la etiqueta el programa utilizado.
6. Los cuadros (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
7. Tipo de artículos: la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
8. **Resumen.** La segunda hoja incluirá el resumen, de no más de 250 palabras y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen proporcionará de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
9. **Abstract.** Es una traducción correcta del resumen al inglés.
10. **Texto.** Deberá contener: antecedentes, material y método, resultados y discusión, si se tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
  - a) **Antecedentes.** Expresé brevemente el propósito del artículo. Resuma el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
  - b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.
  - c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
  - d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
  - e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes.



Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término “comunicación personal”. Sí se permite, en cambio, la expresión “en prensa” cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como Medicina Interna de México Volumen 31, Núm. 3, mayo-junio, 2015 [www.nietoeditores.com.mx](http://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](mailto:articulos@nietoeditores.com.mx)

*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**

# Vontrol®

## Clorhidrato de Difenhidol

**VONTROL®** Difenhidol Inyectable. **INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA** IPP-R **FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:** Cada inyectable contiene: Clorhidrato de difenhidol, equivalente a...40 mg de difenhidol 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 difenhidol 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 difenhidol 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 difenhidol. 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 difenhidol. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** El efecto antiemético de VONTROL puede enmascarar signos de sobredosis de medicamentos (por ejemplo digital) o puede oscurecer el diagnóstico de trastornos como obstrucción intestinal o tumor cerebral. VONTROL tiene una acción central débil de agente anticolinérgico semejante a cuando se han usado en el tratamiento, agentes como atropina y escopolamina. Estas reacciones pueden ocurrir dentro de los tres días posteriores al inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente al suspender el medicamento. Por tanto, VONTROL no puede usarse con medicamentos anticolinérgicos, ni en pacientes hipersensibles a estos productos. Se debe suspender el medicamento inmediatamente si tales síntomas ocurren. No debe indicarse la administración intravenosa a personas con antecedentes de taquicardia sinusual porque este procedimiento puede precipitar un ataque en tales pacientes. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios de toxicidad, teratogénesis y de reproducción no han demostrado alteraciones o efectos relacionados con el medicamento. **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** **Vía de administración:** Intravenosa, intramuscular. **Dosis para ADULTOS** en náuseas, vómito y vértigo: Inyección intramuscular. Aplicar 1 a 2 ml (20-40 mg) I.M. profunda. Si los síntomas persisten se puede aplicar otro ml una hora después. Posteriormente, aplicar 1 a 2 ml cada 4 horas si fuera necesario. Inyección intravenosa. (pacientes hospitalizados). Aplicar directamente o en la venoclisis 1 ml (20 mg). Si los síntomas persisten, se puede aplicar otro ml una hora después. Posteriormente se deberá cambiar a la vía oral o intramuscular. La dosis total en 24 horas no deberá exceder de 300 mg. No se recomienda la administración subcutánea. Debe tenerse cuidado para evitar la infiltración subcutánea o perivascular. **NOTA.** VONTROL no se recomienda para niños menores de 6 meses de edad. No se recomienda la administración intravenosa o subcutánea a niños de cualquier edad. **Dosis PEDIATRICA** para náuseas y vómito: La dosis en niños se calcula mejor por peso corporal a 0.5 mg/kg de peso por vía intramuscular. Normalmente, en los niños no debe administrarse con una frecuencia menor de 4 horas. Sin embargo, si persisten los síntomas después de la primera dosis se puede repetir una dosis oral después de una hora. De ahí en adelante la dosis será administrada cada 4 horas según sea necesario. La dosis total en 24 horas no deberá exceder 3 mg/kg de peso intramuscular.

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

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

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

Cerrillo Il 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®** Difenhidol Tabletas. **FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:** Cada tableta contiene: Clorhidrato de difenhidol, equivalente a .... 25 mg. de difenhidol. 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 difenhidol 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 difenhidol 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 difenhidol. 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 difenhidol. **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 Il Lerma, México 52000. **Distribuido** por: Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Sanfer® Hormona No. 2-A San Andrés Atoto, C.P. 53500 Naucalpan de Juárez, México.

#### REFERENCIAS:

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

Núm de entrada 133300202C0772

**sanfer®**





**INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA IPP-R. STADIUM® Dextetoprofeno. Tabletas. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:** Cada tableta contiene: Dextetoprofeno trometamol equivalente a 12.5 mg de dextetoprofeno. Excipiente cbp 1 tableta. Dextetoprofeno trometamol equivalente a 25 mg de dextetoprofeno. Excipiente cbp 1 tableta. **INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Analgésico no narcótico. STADIUM® está indicado en el tratamiento sintomático del dolor agudo de diversa etiología. **CONTRAINDICACIONES:** STADIUM® no debe administrarse en casos de: hipersensibilidad a dextetoprofeno y a cualquier otro AINE, pacientes con úlcera gastrointestinal, enfermedad de Crohn, trastornos hemorrágicos y de la coagulación o si están tomando anticoagulantes; asma, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal moderada a severa, insuficiencia hepática grave, embarazo y lactancia, menores de 18 años. **PRECAUCIONES GENERALES:** La seguridad en niños no ha sido establecida. STADIUM® puede producir lesiones en la mucosa gastrointestinal y dar lugar a 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 reciben diuréticos, o con predisposición a la hipovolemia. Otras alteraciones: Se han reportado casos aislados de anafilaxia y edema facial. Al igual que con otros AINES podría presentarse meningitis aséptica, la cual podría ocurrir en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo; reacciones hematológicas (púrpura, anemia aplásica y/o hemolítica) y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular. Puede producir efectos débiles a moderados sobre la capacidad de conducción de vehículos o de utilizar maquinaria, debido a la posibilidad de aparición de vértigo o somnolencia. Advertencias: STADIUM® no debe utilizarse en combinación con otros AINES. Pacientes ancianos, mayores de 65 años. Como sucede con todos los AINES el riesgo de efectos secundarios en pacientes ancianos es mayor. Se recomienda utilizar la dosis de 50 mg/día, dado que la vida media en plasma es más prolongada y la depuración plasmática menor. El uso concomitante con heparina de bajo peso molecular no mostró efectos en la coagulación; sin embargo, los pacientes que reciban adicionalmente otra terapia que interfiera con la hemostasia deberán ser vigilados. **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO, DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** STADIUM® no debe administrarse durante el embarazo y la lactancia. Los AINES pueden bloquear las contracciones uterinas y retardar el parto. Pueden inducir constricción intrauterina o cierre del conducto arterioso conduciendo a la hipertensión pulmonar neonatal y a la insuficiencia respiratoria. Los AINES pueden deprimir la función plaquetaria fetal e inhibir la función renal del feto, resultando en una oligohidramnios y anuria neonatal. Se desconoce si el dextetoprofeno es excretado en la leche materna. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Los eventos reportados se clasifican de acuerdo a su frecuencia. Frecuentes (1 a 10%): náusea, vómito, dolor abdominal, y diarrea. Poco frecuentes (0.1 a 1%): cefalea, mareo, trastornos del sueño, ansiedad, vértigo, tinnitus, estreñimiento, sequedad de boca, erupción cutánea, prurito, hipotensión, visión borrosa, fatiga, palpitaciones, flatulencia y gastritis. Raras (0.01 a 0.1%): 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 FARMACOLÓGICAS 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 matotrexato (≥15 mg/semana) incrementan la hematotoxicidad por una disminución en la depuración renal. Puede incrementar los efectos tóxicos de las hidantoínas y sulfonamidas. Combinaciones que requieren precaución: El uso combinado de AINES con IECA y diuréticos, se asocia a riesgo de insuficiencia renal y pueden disminuir su acción antihipertensiva. Con pentoxifilina y zidovudina aumenta el riesgo de sangrado. Con sulfonilureas puede aumentar el efecto hipoglucemiante. Asociaciones que deben tomarse en cuenta: β-bloqueadores asociados con AINES pueden disminuir su acción antihipertensiva; Probenecid puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dextetoprofeno; con ciclosporina puede presentarse nefrotoxicidad; con trombolíticos se incrementa el riesgo de sangrado; con glucósidos cardíacos puede incrementar las concentraciones de glucósidos en plasma. En animales, el uso de dosis altas de quinolonas con AINES puede incrementar el riesgo de desarrollar convulsiones. **PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** En animales, las secuelas sobre el feto se manifestaron con dosis altas. STADIUM® puede bloquear las contracciones uterinas y retardar el parto. Puede inducir constricción intrauterina o cierre del conducto arterioso, conduciendo a la HTA neonatal y a la insuficiencia respiratoria. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Stadium® Tabletas. Dosis: 1 tableta de 25 mg cada 6-8 horas sin exceder la dosis diaria de 75 mg. Si es necesario se puede administrar una segunda tableta 1 hora después de la primera toma. En ancianos (>65 años) se recomienda 1/2 tableta (12.5 mg) cada 6 horas, es decir 50 mg como dosis total diaria. No debe administrarse a niños menores de 18 años. **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** En caso de ingestión accidental o excesiva, debe instituirse de inmediato el tratamiento sintomático y el lavado gástrico, si éste es requerido. El dextetoprofeno es dializable. **PRESENTACIONES:** Caja con 20 tabletas de 12.5 mg. Caja con 10 ó 20 tabletas de 25 mg. **LEYENDAS DE 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:** Grimmán, 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. Dextetoprofeno trometamol en dolor de moderado a intenso. Modelo de informe de evaluación, programa madre. Versión No. 3.0, Sept. 2005. 2.- Porta Sánchez A, Rabuñal Álvarez M. Dextetoprofeno Trometamol. Madrid: CHU. Juan Canalejo; 2007. 3.- Sánchez-Carpena J, Domínguez-Hervella F, García I, et al. Dextetoprofeno intravenoso frente a metazolol seguidos de tratamiento oral en cólico renal agudo. Annual Scientific Meeting, Glasgow: The Pain Society; 2003:26-29. 4.- Durán E, Benito C. Dextetoprofeno IM/IV. Madrid: Hospital G.U. Gregorio Marañón; 2004.

# Neuroflax®

Cobamamida / Ticolcolchósido

**Información para Prescribir Reducida.** Neuroflax® Cobamamida/Ticolcolchósido. Solución. **Forma farmacéutica y formulación:** Solución. El frasco ampulla con liofilizado contiene: Cobamamida 20 mg, Excipiente c.b.p. La ampolla con diluyente contiene: Ticolcolchósido 4 mg. Vehículo c.b.p. 4 mL. **Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de algias y contracturas de origen reumático, traumatológico y neurológico: neuralgias, lumbalgias, dorsalgias, lumbociática, lumbobartosis, algias cervicales y cervicobraquiales, síndromes radiculares, curalgias, migrañas, algias posttraumáticas, traumatismos diversos y contracturas musculares. **Contraindicaciones:** • Hipersensibilidad conocida al ticolcolchósido 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 ticolcolchósido. • Hipersensibilidad conocida a la colchicina, o a sus derivados. **Precauciones generales:** El ticolcolchósido 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 ticolcolchósido 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 ticolcolchósido 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 feto en el embarazo. En consecuencia, Neuroflax® no deberá usarse durante el embarazo (ver sección de Contraindicaciones). Dado que el ticolcolchósido 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 ticolcolchósido. • Diarrea, gastralgia, náusea, vómito. • Reacciones cutáneas alérgicas. • Dermatitis acneliforme. • Crisis epilépticas (muy raras; ver Precauciones generales). • Posible dolor en el sitio de la inyección. • Coloración rosada de la orina. **Interacciones medicamentosas y de otro género:** No se han reportado interacciones con otros medicamentos. **Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:** No se ha evaluado el potencial carcinogénico de Neuroflax®. A pesar de que el metabolismo más importante es aneugénico, se ha encontrado que el ticolcolchósido está libre de potencial mutagénico cuando se usa a las dosis terapéuticas. Se encontró un efecto teratogénico y toxicidad perinatal del ticolcolchósido a dosis altas. No existe evidencia de efectos teratogénicos del ticolcolchósido a dosis de hasta 3 mg/kg/día. El ticolcolchósido 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 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 ticolcolchósido. 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 Loma No. 2, Zona Industrial Ocoyoacac, C.P. 52740, Ocoyoacac, México. Para: Dinafarma S.A. de C.V. Circuito Memesio Diez Riega No. 10, Parque Industrial Cerrillo II, C.P. 52000, Lerma, México. Distribuido por: Laboratorios Sanfer S.A. de C.V. Hormona No. 2-A, San Andrés Atoto, C.P. 53500, Naucalpan de Juárez, México. **Número de registro del medicamento ante la secretaria:** Reg. No. 121M79 SSA IV

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

Núm. de entrada: 143300202C148



sanfer®

sanfer®



# Viravir®



## FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada cápsula contiene:

|                |           |        |
|----------------|-----------|--------|
| Pregabalina    | 75 mg     | 150 mg |
| Excipiente cbp | 1 cápsula |        |

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Pregabalina está indicada como coadyuvante en el tratamiento de pacientes con epilepsia parcial con o sin generalización secundaria y en el Trastorno de Ansiedad Generalizada (GAD) en adultos. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula y menores de 12 años de edad. Pregabalina se ha asociado con mareo y somnolencia, pérdida de la consciencia, confusión y alteración de la función mental por lo que se sugiere vigilancia sobre todo en la población de adultos mayores o en quienes conducen o usan máquinas de precisión. Algunos pacientes diabéticos que ganan peso con el tratamiento con pregabalina pueden necesitar un ajuste de sus medicamentos hipoglucemiantes. En algunos pacientes se ha observado síntomas de supresión tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como largo plazo. La pregabalina debe discontinuarse inmediatamente si ocurren síntomas de angioedema, tal como hinchazón facial, perioral o de las vías respiratorias. Los pacientes deberán notificar a su médico tratante la presencia de cambios en la visión. Existen datos limitados sobre pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa tratados con pregabalina; sin embargo, se sugiere precaución en este grupo de pacientes. No existe experiencia en niños. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA VIRAVIR®:** No debe administrarse durante el embarazo ni la lactancia. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia tras el empleo de pregabalina consistieron en mareo y somnolencia pero en general fueron de intensidad leve a moderada. **Frecuencia:** muy común (> 1/10), común (> 1/100, < 1/10), poco común (> 1/1000, < 1/100) y raro, (< 1/10000). Las siguientes reacciones adversas pudieran asociarse con enfermedades subyacentes y medicamentos concomitantes. **Muy común:** mareo, somnolencia, visión borrosa y diplopía. **Común:** incremento del apetito, confusión, desorientación, irritabilidad, estado de ánimo eufórico, disminución de la libido, insomnio, ataxia, coordinación anormal, trastornos del equilibrio, amnesia, trastornos de atención, deterioro de la memoria, coordinación anormal, temblor, disartria, parestesias, sedación, letargo, vértigo, vómito, distensión abdominal, constipación, xerostomía, fatigabilidad, disfunción eréctil, edema periférico, edema, caminar anormal, sensación de embriaguez, sentirse anormal y fatiga. **Poco común:** nasofaringitis, anorexia, despersonalización, anorgasmia, nerviosismo, depresión, agitación, cambios en el estado de ánimo, dificultad para encontrar las palabras, alucinaciones, sueños anormales, aumento de la libido, ataque de pánico, apatía, trastorno cognitivo, hipostesia, nistago, defecto del campo visual, alteraciones del lenguaje, mioclonía, hiporreflexia, disquisia, hiperactividad psicomotora, mareo postural, hiperestesia, agusia, sensación urente, temblor intencional, estupor, síncope, trastorno visual, defecto en el campo visual, ojos secos, inflamación ocular, disminución de la agudeza visual, dolor de ojos, astenopia, aumento en el lagrimeo, hiperacusia, bloqueo atrioventricular de primer grado, taquicardia, hipotensión, hipertensión, enrojecimiento, bochornos, frío periférico, disnea, tos, sequedad nasal, hipersecreción salival, reflujo gastroesofágico, hipostesia oral, sudoración, exantema papular, espasmo muscular, inflamación articular, calambre muscular, migraña, artralgia, lumbalgia, dolor en extremidades, rigidez muscular, oliguria, insuficiencia renal, eyaculación retardada, disfunción sexual, opresión torácica, edema generalizado, dolor, escalofríos, astenia y sed. **Raro:** neutropenia, hipoglucemia, desinhibición, euforia, hipoquinesia, parosmia, disgrafía, fotopsia, irritación de ojos, midriasis, oscilopía, percepción de profundidad visual alterada, pérdida de la visión periférica, estrabismo, resplandor visual, taquicardia sinusal, arritmia sinusal, bradicardia sinusal, congestión nasal, epistaxis, rinitis, ronquidos, sensación de opresión en faringe, ascitis, disfgia, pancreatitis, sudor frío, urticaria, espasmo cervical, dolor en columna cervical, rabdomiolisis, amenorrea, mastalgia, supuración mamaria, dismenorrea, hipertrofia mamaria y piroxis. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** De acuerdo a sus características farmacocinéticas, pregabalina tiene poca probabilidad de producir interacciones farmacológicas clínicamente relevantes. La pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y lorazepam.

La experiencia post-comercialización señala insuficiencia respiratoria y coma en pacientes que tomaron pregabalina junto con otros medicamentos depresivos del CNS. Pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxidodona. Existen reportes de eventos relacionados con una disminución en la función del tracto gastrointestinal inferior (ejemplo: obstrucción intestinal, íleo paralítico, constipación) cuando pregabalina fue administrada concomitantemente con medicamentos que tienen el potencial de producir constipación como los analgésicos opioides. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Hasta el momento no se han reportado efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:**

| PADECIMIENTO                             | DOSIS INICIAL                     | DOSIS MÁXIMA DÍA DE ACUERDO A LA TOLERANCIA Y RESPUESTA CLÍNICA   |
|--|-----------------------------------|---|
| Convulsiones parciales                   | 75 mg c/12 h                      | 150 mg (150 hasta 600 mg/día. Ajustar dosis en periodos de 1 semana)  |
| Trastorno de ansiedad generalizada (TAG) | 150 mg al día, dividiendo c/12    | 150 mg durante la 1er semana<br>300 mg a partir de la 2da semana<br>450 mg en la 3er semana<br>Hasta 600 mg |
| Mantenimiento                            | 75 a 150 mg c/12 h                | 150 a 300 mg  |
| Deterioro renal                          |                                   |   |
| Dep. Cr. 30 a 60 mL/min                  | 75 a 300 mg dividido en c/12 h    | 300 mg/día  |
| Dep. Cr. 15 a 30 mL/min                  | 150 mg/día c/24 h dividida c/12 h | 150 mg  |
| Dep. Cr. <15 mL/min                      | 75 mg/día c/24                    | 75 mg   |

En caso de ser necesario, la suspensión de VIRAVIR® debe hacerse de forma gradual durante un mínimo de una semana, ya que el paciente puede presentar insomnio, náuseas, cefalea y diarrea después de discontinuar en forma abrupta el tratamiento con pregabalina. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** Se ha descrito trastorno afectivo, somnolencia, estado de confusión, depresión, agitación, e inquietud. En caso de que se presente, se recomienda medidas generales y sintomáticas, inclusive hemodilísis si fuese necesario. **PRESENTACIÓN:** Caja con 28 cápsulas de 75 mg y Caja con 28 cápsulas de 150 mg. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta por lo que no deberá conducir vehículos automotrices ni maquinaria pesada durante su uso.

## NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:

Laboratorios Sensiain S.A. de C.V.  
Camino a San Luis Rey No. 221  
Ex Hacienda Santa Rita, C.P. 38137,  
Celaya, Guanajuato, México

NÚMERO DE REG. 300M2014 SSA IV  
No. de entrada: 153300202c0262



Sensiain®

# NUEVO



## neoCholal-s®

Complejo silibina + fosfatidilcolina  
Cápsulas de gelatina blanda

NEOCHOLAL-S®

Silybum marianum

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cápsulas FÓRMULA: Cada cápsula de gelatina blanda contiene:

Polvo del fruto de Silybum marianum (Cardo mariano o Silimarina)

en forma de complejo de fosfatidilcolina-silibina

(80-120:1).....151.5 mg

equivalentes a 38.25 – 51.75 mg de Silibinas.

Excipiente cbp..... 1 cápsula

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS** Coadyuvante en los padecimientos que cursan con hepatitis aguda y crónica. **CONTRAINDICACIONES.** Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, pacientes con hipertensión arterial, bajo tratamiento con antidepressivos (Inhibidores de monoaminooxidasas o IMAO) y Metrodinazol. **PRECAUCIONES GENERALES.** Ninguna. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.** No se use durante el embarazo y lactancia. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.** Tiene un excelente perfil de seguridad. Se ha observado un posible efecto laxante y otras afecciones gastrointestinales como distensión abdominal, náusea. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO.** La administración concomitante de silibina y metronidazol acelera significativamente la depuración de metronidazol al inducir la p-glicoproteína intestinal y por lo tanto su efectividad. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.** Ninguna reportada a la fecha. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.** Vía de administración: Oral. Dosis: Tomar 1 o 2 cápsulas cada 24 hrs dependiendo de la severidad del caso. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL.** No hay información con respecto a sobredosificación en seres humanos. **PRESENTACIÓN.** Caja con 14, 28 o 42 cápsulas. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN.** Literatura exclusiva para médicos. 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: Gelpharma, S.A. de C.V. Av. Paseo del Pacífico No. 380, Guadalajara Technology Park C.P. 45010, Zapopan, Jalisco. México. Acondicionado y Distribuido por: Italmex, S.A. Calzada de Tlalpan No. 3218 Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850, Deleg. Coyoacán, D.F. México. **REGISTRO** Reg. No. 026P2015 SSA IV IPP No. 1533002060034 © Marca Registrada Aviso No. 163300202C2954 SSA.

1. Gunasekaran T, Haile T, Nigusse T, et al. Nanotechnology: an effective tool for enhancing bioavailability and bioactivity of phytomedicine. Asian Pac J Trop Biomed 2014; 4 (Suppl 1): S1-S7

2. IPPA.

3. Kidd P, Head K. A Review of the Bioavailability and Clinical Efficacy of Milk Thistle Phytosome: A Silybin-Phosphatidylcholine Complex (Siliphos®). Alternative Medicine Review 2005; 10 (3): 193-203.

Italmex  
P H A R M A

Lunarium

Bromuro de pinaverio / Dimeticona.

## FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cápsulas.

Cada cápsula de gelatina blanda contiene:

Bromuro de pinaverio micronizado..... 100 mg

Simeticona equivalente a..... 300 mg

de dimeticona

Excipiente cbp..... 1 cápsula

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Primer bromuro de pinaverio micronizado combinado con dimeticona indicado en el tratamiento integral del síndrome del intestino irritable (SII) por su triple mecanismo de acción: antiespasmódico, regulador del tránsito intestinal y antiflatulento. El tamaño de sus partículas (10-20 µm) permite una mejor permeación de las capas musculares del intestino. La combinación mejora el control de la hipersensibilidad intestinal como los trastornos motores del SII. Indicado en el síndrome de intestino irritable (colitis) en cualquiera de sus subtipos de acuerdo a los criterios de Roma III (estreñimiento predominante, diarrea predominante, mixto y no clasificable), colitis nerviosa. Indicado también en las disfunciones intestinales inespecíficas de la motilidad intestinal y otros padecimientos funcionales que cursan con flatulencia, dolor y distensión abdominal postprandial.

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

## PRECAUCIONES GENERALES

Ninguna.

## RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Tanto el bromuro de pinaverio como la dimeticona son principios activos de acción tóxica pobremente absorbidos a la circulación sistémica. Hasta el momento son escasos los datos disponibles sobre el uso de esta combinación durante el embarazo y lactancia. Queda bajo la responsabilidad del médico su prescripción.

## REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

El bromuro de pinaverio, por su efecto local, presenta baja incidencia de reacciones secundarias. Sin embargo, en algunas personas sensibles puede presentarse prurito, rash y náusea. Por su parte, a la fecha no se han reportado reacciones secundarias y adversas debidas a la administración de dimeticona.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se han reportado a la fecha interacciones medicamentosas para el bromuro de pinaverio ni la dimeticona.

## PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

No se han encontrado datos potenciales de carcinogenicidad, mutagenicidad o fertilidad tanto para bromuro de pinaverio como para dimeticona.

## DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

Oral.

Una cápsula tres veces al día durante la fase aguda.

Una cápsula dos veces al día durante la fase de mantenimiento.

Es recomendable que las cápsulas se tomen con un vaso de agua 10 a 15 minutos antes de los alimentos.

## MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No se han obtenido datos de toxicidad para bromuro de pinaverio ni para dimeticona en estudios toxicológicos.

## PRESENTACIONES

Caja con 14, 28, 42 ó 56 cápsulas.

## LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Literatura exclusiva para médicos.

Contiene colorante Azul No.1 que puede producir reacciones alérgicas. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

## LABORATORIO

Italmex, S.A. Calzada de Tlalpan No. 3218 Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850, Deleg. Coyoacán, D.F. México.

## REGISTRO

Reg. No. 425M2014 SSA IV

IPP. No. 143300404M0081

© Marca registrada

Aviso SSA 153300202C6929

Triticum vulgare y Gentamicina

## ITALDERMOL® G *Triticum vulgare* y Gentamicina FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Cada 100 g de Crema contienen: Extracto acuoso de *Triticum vulgare* ..... 15 g Sulfato de Gentamicina equivalente a ..... 100 mg de Gentamicina Excipiente cbp.....100 g

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Italdermol® G es un cicatrizante asociado a un antibiótico aminoglucósido, recomendado en heridas de la piel que requieran estimulación de los procesos de epitelización y cicatrización, que cursen con infección o sospecha de la misma. También se encuentra indicado en: abrasiones, quemaduras, escoriaciones, heridas quirúrgicas dehiscentes o con cicatrización retardada; cierre de heridas por segunda intención, úlceras varicosas y úlceras por decúbito.

## CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula. No debe sustituir al tratamiento específico de heridas y quemaduras complicadas. No se administre en quemaduras de tercer grado o en aquellas cuya superficie corporal sea >20%.

## PRECAUCIONES GENERALES:

El uso prolongado de productos de aplicación cutánea, pueden ocasionar dermatitis atópica. El uso de antibióticos tópicos ocasionalmente puede causar el crecimiento de microorganismos oportunistas. Si se desarrolla superinfección, el tratamiento debe ser suspendido e iniciar la terapia pertinente. En caso de uso en superficies corporales extensas, especialmente durante 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 CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

Ninguna.

## DOSIS Y VIA 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<sup>(1)</sup>
- Antibiótica

**Tubo con 30 g**



Con Gentamicina al 0.1%  
Aplicar 2 veces al día

**Italmex**  
P H A R M A



# Lunarium®

Bromuro de Pinaverio (Micronizado) / Dimeticona

Los días...

son como las noches...  
sin síntomas del SII.

La mejor  
combinación

al mejor precio.



Cápsulas de  
gelatina blanda

Fase de mantenimiento:  
1 cápsula 2 veces al día.

Fase Aguda:  
1 cápsula 3 veces al día.

Italmex  
P H A R M A



**DIOVAN<sup>®</sup>**  
 Reg. No. 013M2002 SSA IV VALSARTAN

**Co-Diovan<sup>®</sup>**  
 Reg. No. 355M98 SSA IV VALSARTAN + HCTZ

# POTENCIA ANTIHIPERTENSIVA<sup>1</sup>

**Co-Diovan<sup>®</sup>**

**DIOVAN<sup>®</sup>**

## 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: MX1602497779

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