

neocholal-s

Silybum marianum

Silibina-Fosfatidilcolina



Italmex
P H A R M A

**EDITORIAL**

- 1 **Otelo. Metáfora del diagnóstico erróneo**
Alberto Lifshitz

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 5 **Frecuencia de tiña del cuerpo en un hospital del estado de Quintana Roo**
Iris Lavinia Galván-Martínez, Ramón Fernández-Martínez, Roberto Narro-Llorente, Gabriela Moreno-Coutiño, Roberto Arenas
- 12 **Diferencias en las concentraciones de ácido úrico en pacientes hipertensos, normotensos y prehipertensos**
Alberto Francisco Rubio-Guerra, María Isabel Portillo-Muñoz, José Juan Lozano-Nuevo, Germán Vargas-Ayala, Leticia Rodríguez-López, Herlinda Morales-López
- 18 **Evolución clínica de pacientes con loxoscalismo sistémico y dermonecrótico en un hospital de tercer nivel**
Leslie Moranchel-García, Luis Francisco Pineda-Galindo, Moisés Casarrubias-Ramírez, Sergio Alberto Mendoza-Álvarez, Arturo Olvera-Acevedo, José Alfredo Alfaro-Mejía, Felipe Iniestra-Flores, Fernando Briceño-Moya
- 28 **Probabilidad de éxito de obtener un hemocultivo positivo**
María José Pardini-Llargo, Alejandra Alarcón-Sotelo, Cecilia Ramírez-Angulo, Federico Rodríguez-Weber, Enrique Juan Díaz-Greene
- 41 **Asociación de insuficiencia renal aguda con mortalidad y complicaciones en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática**
David Castro-Serna, Miriam Hernández-Sánchez, Laura Zamora-Cervantes, Tania Santamaría-Rodela, Marco A López-Hernández

REVISIÓN SISTEMÁTICA

- 48 **Fiebre en el paciente críticamente enfermo: ¿tratar o no tratar?**
Jesús Salvador Sánchez-Díaz, Enrique Antonio Martínez-Rodríguez, Gabriela Peniche-Moguel, Juan Marcelo Huanca-Pacaje, César López-Guzmán, María Verónica Calyeca-Sánchez

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 61 **Análisis de la evidencia disponible para el consumo de edulcorantes no calóricos. Documento de expertos**
Jorge Aldrete-Velasco, Rebeca López-García, Sergio Zúñiga-Guajardo, Pilar Riobó-Serván, Lluís Serra-Majem, Araceli Suverza-Fernández, María Guadalupe Esquivel-Flores, Fernanda Molina-Segui, Ruth Pedroza-Islas, Mauricio Rascón-Hernández, Sergio Díaz-Madero, Jorge Tommasi-Pedraza, Hugo Laviada-Molina
- 84 **Fusariosis en el paciente quemado. Una infección emergente**
Raúl Carrillo-Esper, Ciro Marco Vinicio Porras-Méndez, Elvira Alejandra Taméz-Coyotzin, Marco Antonio Garnica Escamilla
- 91 **Diabetes gestacional. Diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de atención**
Edith Angélica Medina-Pérez, Adriana Sánchez-Reyes, Ana Rosa Hernández-Peredo, Miguel Ángel Martínez-López, César Natanael Jiménez-Flores, Ingrid Serrano-Ortiz, Alicia Vianey Maqueda-Pineda, David Neri Islas-Cruz, Marisol Cruz-González
- 99 **Actualidades en el tratamiento de la fiebre en el paciente con sepsis y choque séptico: controversias y recomendaciones basadas en evidencia**
Juan Pablo Romero-González, Raúl Carrillo-Esper, José Martín Meza-Márquez, Jesús Ojino Sosa-García

CASOS CLÍNICOS

- 109 **Mielitis transversa asociada con infección por virus de chikunguña**
Luis Mario González-Galván, Pedro Arredondo-Ruiz, Germán Chac-Lezama, Angelina América Molina-Villena, Martín Sáenz-Castro, Juan Antonio Pérez-García, Daniel Alonso-Martínez, Carlos Ramírez-Valadez, Carlos Alberto Peña-Pérez
- 116 **Síndrome de Goodpasture atípico como reto diagnóstico**
Pedro Arredondo-Ruiz, Luis Mario González-Galván, Germán Chac-Lezama, América Molina-Villena, Martín Sáenz-Castro, Juan Antonio Pérez-García, Daniel Alonso-Martínez, Oscar Flores-Rivera, Carlos Alberto Peña-Pérez, Carlos Bonilla-Castro
- 121 **Síndrome hemofagocítico en un paciente con artritis reumatoide secundaria a choque séptico**
Luis Mario González-Galván, Pedro Arredondo-Ruiz, Germán Chac-Lezama, Angelina América Molina-Villena, Vanesa Ortiz-Falfán, Oscar Santana-Castillo, José Ramón Benítez-Tirado, Martín Sáenz-Castro, Juan Antonio Pérez-García, Daniel Alonso-Martínez, Carlos Alberto Peña-Pérez
- 126 **Hipertensión arterial pulmonar y embarazo a gran altitud**
José Antonio Viruez-Soto, Marcelo Soliz-Hurtado, Berenice Zavala-Barríos, Jesús Carlos Briones-Garduño, Manuel Antonio Díaz de León-Ponce, Raúl Carrillo-Esper
- 132 **Meningitis bacteriana aguda por *S. pneumoniae***
Lucía Martínez-Hernández, Patricia Cornejo-Juárez
- 139 **Puente muscular miocárdico: causa de infarto agudo de miocardio en paciente sin factores de riesgo cardiovascular**
Diana Paulina Camacho-Castillejos, Adriana Clemente-Herrera

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 144 **Los usurpadores**
Manuel Ramiro H
- 145 **El punto ciego**
Manuel Ramiro H

NUEVO



neocholal-s[®]

Silybum marianum

Silibina con nanotecnología fitosomal¹

Complejo Silibina + Fosfatidilcolina que brinda un aporte estandarizado de Silibina por dosis.²



El hepatoprotector con doble mecanismo de acción y alta biodisponibilidad³



Cápsulas de gelatina blanda

1912 **85** 2017
AÑOS AL SERVICIO DE LA MEDICINA MEXICANA
Italmex
PHARMA

Thioctacid® 600 HR

Acido 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



Ranisen®

Calidad que perdura con el tiempo

Cuando el **EAN** es un problema...

- El 75% de los pacientes con ERGE continúan experimentando acidez por la noche
- La capacidad antsecretora de **Ranisen** es mejor por la noche, ya que disminuye hasta el 90% de la secreción basal nocturna.



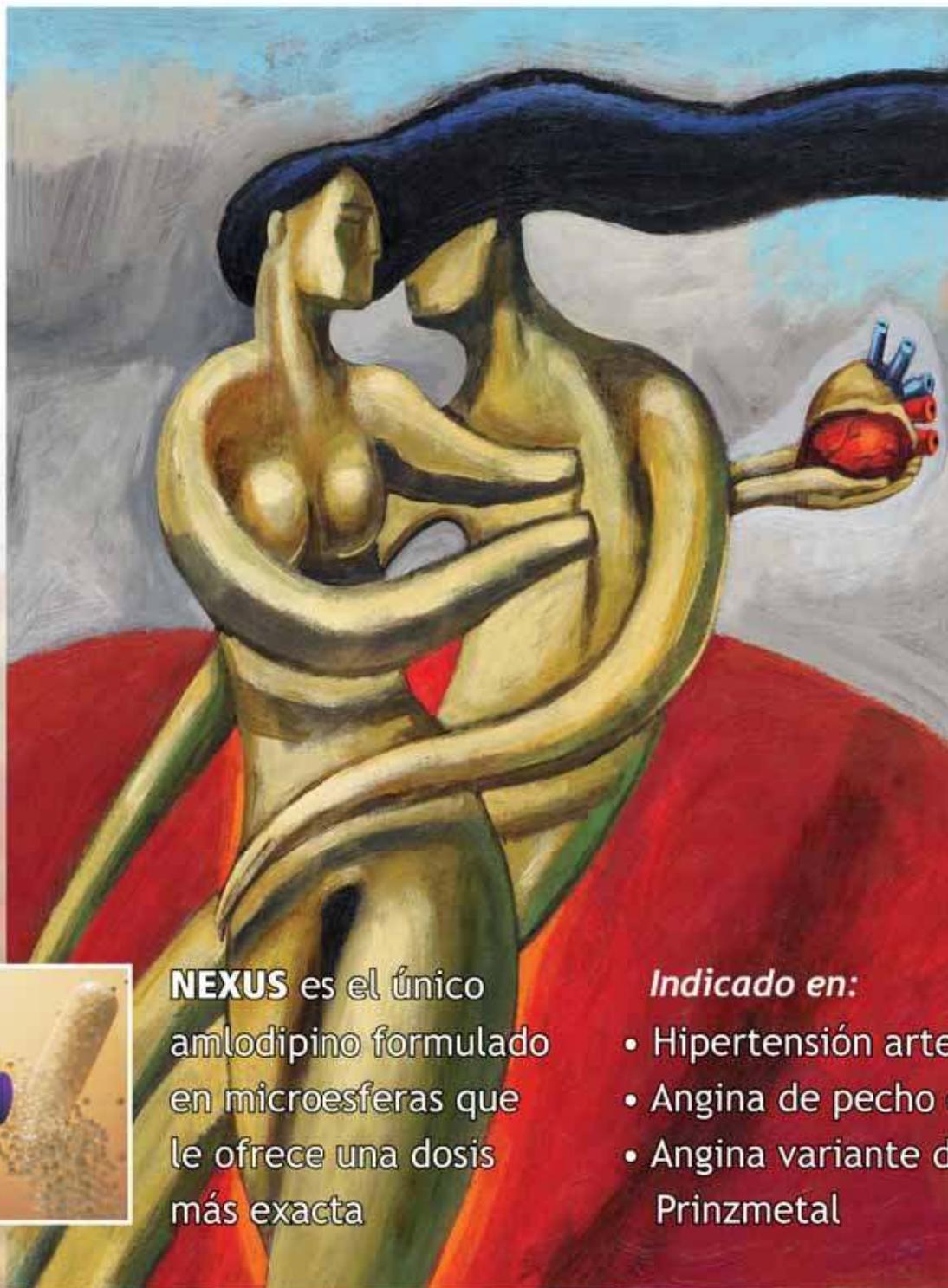
Cetus®

Senosiain®



NEXUS[®]

Alta selectividad vascular



NEXUS es el único amlodipino formulado en microesferas que le ofrece una dosis más exacta

Indicado en:

- Hipertensión arterial
- Angina de pecho estable
- Angina variante de Prinzmetal

 **IPAL**

Senosiain[®]

Evipress®

Protección cardiovascular continua



En el manejo de la **hipertensión arterial**,
Evipress le brinda la eficacia y tolerancia
deseadas.

Medicina Interna

de México



COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo
2017-2018

Presidente

Eduardo Meneses Sierra

Vicepresidente

Jorge Alberto Rodríguez García

Primer Secretario (Secretaría General)

Ramón Jesús Barrera Cruz

Segundo Secretario (Actividades Científicas)

Rodolfo Rincón Pedrero

Tesorero

Luz Gabriela Jardines De la Luz

Primer Vocal (Comunicación Social)

María Eugenia Galván

Segundo Vocal (Admisión y Filiales)

Nikos Christo Secchi Nicolás

Primer Secretario Suplente

Eva María Perusquia Frías

Protesorero

Carlos Reyes Zavala

Segundo Secretario Suplente

Rosalía García Peña

Primer Vocal Suplente

Julio César Dávila Valero

Segundo Vocal Suplente

Javier Pedraza Chávez

Editor

Manuel Ramiro H.

Coeditor

Asisclo de Jesús Villagómez

Consejo Editorial

David Kersenobich

Alberto Lifshitz G.

Adolfo Martínez-Palomo

Guillermo J. Ruiz-Argüelles

José Fuentes Osornio

Roberto Tapia Conyer

Olga Lidia Vera Lastra

Niels Wacher 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)

Moisés Aurón (EUA)

Mónica Durán (EUA)

1

Volumen 33
enero-febrero, 2017

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 Lifshitz

José Halabe Ch.

Ricardo Juárez Ocaña

Comisión de Honor y Justicia

Manuel Ramiro Hernández

Comisión de Relaciones Internacionales

Víctor Huggo 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

La revista **Medicina Interna de México** es el órgano oficial del Colegio de Medicina Interna de México. Revista bimestral. Editor responsable: Enrique Nieto R. Reserva de Título de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP) número 04-2008-011713163100-102. Certificado de Licitud de Título número 11967 y Certificado de Licitud de Contenido de la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas (SeGob) número 8375. Autorizada por SEPOMEX como Publicación Periódica. Registro número PP09-1501. Publicación indizada en Periódica (<http://dgb.unam.mx/periodica/html>), en el Directorio de Revistas Latindex (<http://www.latindex.org>), en la Base de Datos Internacional de EBSCO (MedicLatina) y en LILACS.

Publicación realizada, comercializada y distribuida por **EDICIÓN Y FARMACIA, SA de CV**. Domicilio de la publicación: José Martí 55, colonia Escandón, México 11800, DF. Tel.: 5678-2811. Fax: 5678-4947. E-mail: articulos@nietoeditores.com.mx

El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos están reservados de acuerdo con la Convención Latinoamericana y la Convención Internacional de Derechos de Autor. Ninguna parte de esta revista podrá ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas, sin autorización de sus editores. Impresa por Grupo Art Graph, S.A. de C.V., Av. Peñuelas 15-D, Col. San Pedrito 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: ¹

Lesiones traumatológicas • 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.



Una tableta de 25 mg cada 8 hrs.

Solución Inyectable Reg. No.: S11M0004 SSA/IV Tabletas Reg. No.: S16M0002 SSA/IV

RÁPIDO
inicio de acción



Num. de Entrada: 153300200C1711

EXCELENCIA ANALGÉSICA ○ SÓLO EL ENANTIÓMERO PURO 100% ACTIVO



Vontrol[®]

Clorhidrato de Difenidol

Control
terapéutico de
Vértigo de origen vestibular
Náusea y Vómito

Potente acción Antivertiginosa/Antiemética

Inhibición sobre la Zona quimiorreceptora (ZQR)
y sobre el centro del vómito ^(1,2)



Seguro y confiable
Vontrol no causa sedación ⁽³⁾



sanfer[®]



Neuroflax®

Cobamamida / Tiocolchicósido

Relajación y Analgesia en movimiento

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

con **Doble acción**

Miorrelajante³
(Tiocolchicósido)



Antineurítica³
(Cobamamida)

En **contracturas musculares agudas o crónicas**¹

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

Neuroflax® >

Cobamamida / Tiocolchicósido

Rompe el círculo vicioso

contractura - dolor - contractura^{2,4}

Ofrece:

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





CONTENIDO

CONTENTS

EDITORIAL

- 1 **Otelo. Metáfora del diagnóstico erróneo**
Alberto Lifshitz

EDITORIAL

- 1 **Othello. Metaphor of the wrong diagnosis**
Alberto Lifshitz

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 5 **Frecuencia de tiña del cuerpo en un hospital del estado de Quintana Roo**
Iris Lavinia Galván-Martínez, Ramón Fernández-Martínez, Roberto Narro-Llorente, Gabriela Moreno-Coutiño, Roberto Arenas
- 12 **Diferencias en las concentraciones de ácido úrico en pacientes hipertensos, normotensos y prehipertensos**
Alberto Francisco Rubio-Guerra, María Isabel Portillo-Muñoz, José Juan Lozano-Nuevo, Germán Vargas-Ayala, Leticia Rodríguez-López, Herlinda Morales-López
- 18 **Evolución clínica de pacientes con loxoscelismo sistémico y dermonecrotico en un hospital de tercer nivel**
Leslie Moranchel-García, Luis Francisco Pineda-Galindo, Moisés Casarrubias-Ramírez, Sergio Alberto Mendoza-Álvarez, Arturo Olvera-Acevedo, José Alfredo Alfaro-Mejía, Felipe Iniestra-Flores, Fernando Briceño-Moya
- 28 **Probabilidad de éxito de obtener un hemocultivo positivo**
María José Pardini-Llargo, Alejandra Alarcón-Sotelo, Cecilia Ramírez-Angulo, Federico Rodríguez-Weber, Enrique Juan Díaz-Greene
- 41 **Asociación de insuficiencia renal aguda con mortalidad y complicaciones en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática**
David Castro-Serna, Miriam Hernández-Sánchez, Laura Zamora-Cervantes, Tania Santamaría-Rodela, Marco A López-Hernández

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 5 **Frequency of tinea corporis in a hospital in Quintana Roo state**
Iris Lavinia Galván-Martínez, Ramón Fernández-Martínez, Roberto Narro-Llorente, Gabriela Moreno-Coutiño, Roberto Arenas
- 12 **Differences in levels of uric acid in hypertensive, normotensive and prehypertensive patients**
Alberto Francisco Rubio-Guerra, María Isabel Portillo-Muñoz, José Juan Lozano-Nuevo, Germán Vargas-Ayala, Leticia Rodríguez-López, Herlinda Morales-López
- 18 **Clinical evolution of patients with systemic and dermonecrotic loxoscelism in a third level hospital**
Leslie Moranchel-García, Luis Francisco Pineda-Galindo, Moisés Casarrubias-Ramírez, Sergio Alberto Mendoza-Álvarez, Arturo Olvera-Acevedo, José Alfredo Alfaro-Mejía, Felipe Iniestra-Flores, Fernando Briceño-Moya
- 28 **Probability of success of obtaining a positive hemoculture**
María José Pardini-Llargo, Alejandra Alarcón-Sotelo, Cecilia Ramírez-Angulo, Federico Rodríguez-Weber, Enrique Juan Díaz-Greene
- 41 **Association of acute renal failure with mortality and complications in hospitalized patients with liver cirrhosis**
David Castro-Serna, Miriam Hernández-Sánchez, Laura Zamora-Cervantes, Tania Santamaría-Rodela, Marco A López-Hernández

REVISIÓN SISTEMÁTICA

- 48 **Fiebre en el paciente críticamente enfermo: ¿tratar o no tratar?**
Jesús Salvador Sánchez-Díaz, Enrique Antonio Martínez-Rodríguez, Gabriela Peniche-Moguel, Juan Marcelo Huanca-Pacaje, César López-Guzmán, María Verónica Calyeca-Sánchez

SYSTEMATIC REVIEW

- 48 **Fever in critically ill patient: To treat or not to treat?**
Jesús Salvador Sánchez-Díaz, Enrique Antonio Martínez-Rodríguez, Gabriela Peniche-Moguel, Juan Marcelo Huanca-Pacaje, César López-Guzmán, María Verónica Calyeca-Sánchez

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 61 **Análisis de la evidencia disponible para el consumo de edulcorantes no calóricos. Documento de expertos**
Jorge Aldrete-Velasco, Rebeca López-García, Sergio Zúñiga-Guajardo, Pilar Riobó-Serván, Luis Serra-Majem, Araceli Suverza-Fernández, María Guadalupe Esquivel-Flores, Fernanda Molina-Segui,

REVIEW ARTICLES

- 61 **Analysis of the available evidence for the intake of non-caloric sweeteners. Expert document**
Jorge Aldrete-Velasco, Rebeca López-García, Sergio Zúñiga-Guajardo, Pilar Riobó-Serván, Luis Serra-Majem, Araceli Suverza-Fernández, María Guadalupe Esquivel-Flores, Fernanda Molina-Segui,



- Ruth Pedroza-Islas, Mauricio Rascón-Hernández, Sergio Díaz-Madero, Jorge Tommasi-Pedraza, Hugo Laviada-Molina*
- 84 Fusariosis en el paciente quemado. Una infección emergente**
Raúl Carrillo-Esper, Ciro Marco Vinicio Porras-Méndez, Elvira Alejandra Taméz-Coyotzin, Marco Antonio Garnica Escamilla
- 91 Diabetes gestacional. Diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de atención**
Edith Angélica Medina-Pérez, Adriana Sánchez-Reyes, Ana Rosa Hernández-Peredo, Miguel Ángel Martínez-López, César Natanael Jiménez-Flores, Ingrid Serrano-Ortiz, Alicia Vianey Maqueda-Pineda, David Neri Islas-Cruz, Marisol Cruz-González
- 99 Actualidades en el tratamiento de la fiebre en el paciente con sepsis y choque séptico: controversias y recomendaciones basadas en evidencia**
Juan Pablo Romero-González, Raúl Carrillo-Esper, José Martín Meza-Márquez, Jesús Ojino Sosa-García

- Ruth Pedroza-Islas, Mauricio Rascón-Hernández, Sergio Díaz-Madero, Jorge Tommasi-Pedraza, Hugo Laviada-Molina*
- 84 Fusariosis in burn patients. An emergent infection**
Raúl Carrillo-Esper, Ciro Marco Vinicio Porras-Méndez, Elvira Alejandra Taméz-Coyotzin, Marco Antonio Garnica Escamilla
- 91 Gestational diabetes mellitus. Diagnosis and treatment in the first level of care**
Edith Angélica Medina-Pérez, Adriana Sánchez-Reyes, Ana Rosa Hernández-Peredo, Miguel Ángel Martínez-López, César Natanael Jiménez-Flores, Ingrid Serrano-Ortiz, Alicia Vianey Maqueda-Pineda, David Neri Islas-Cruz, Marisol Cruz-González
- 99 Up-to-date in the management of fever in patients with sepsis and septic shock: controversies and recommendations based on evidence**
Juan Pablo Romero-González, Raúl Carrillo-Esper, José Martín Meza-Márquez, Jesús Ojino Sosa-García

CASOS CLÍNICOS

- 109 Mielitis transversa asociada con infección por virus de chikunguña**
Luis Mario González-Galván, Pedro Arredondo-Ruiz, Germán Chac-Lezama, Angelina América Molina-Villena, Martín Sáenz-Castro, Juan Antonio Pérez-García, Daniel Alonso-Martínez, Carlos Ramírez-Valadez, Carlos Alberto Peña-Pérez
- 116 Síndrome de Goodpasture atípico como reto diagnóstico**
Pedro Arredondo-Ruiz, Luis Mario González-Galván, Germán Chac-Lezama, América Molina-Villena, Martín Sáenz-Castro, Juan Antonio Pérez-García, Daniel Alonso-Martínez, Oscar Flores-Rivera, Carlos Alberto Peña-Pérez, Carlos Bonilla-Castro
- 121 Síndrome hemofagocítico en un paciente con artritis reumatoide secundario a choque séptico**
Luis Mario González-Galván, Pedro Arredondo-Ruiz, Germán Chac-Lezama, Angelina América Molina-Villena, Vanesa Ortiz-Falfan, Oscar Santana-Castillo, José Ramón Benítez-Tirado, Martín Sáenz-Castro, Juan Antonio Pérez-García, Daniel Alonso-Martínez, Carlos Alberto Peña-Pérez
- 126 Hipertensión arterial pulmonar y embarazo a gran altitud**
José Antonio Viruez-Soto, Marcelo Soliz-Hurtado, Berenice Zavala-Barríos, Jesús Carlos Briones-Garduño, Manuel Antonio Díaz de León-Ponce, Raúl Carrillo-Esper
- 132 Meningitis bacteriana aguda por S. pneumoniae**
Lucía Martínez-Hernández, Patricia Cornejo-Juárez
- 139 Puente muscular miocárdico: causa de infarto agudo de miocardio en paciente sin factores de riesgo cardiovascular**
Diana Paulina Camacho-Castillejos, Adriana Clemente-Herrera

CLINICAL CASES

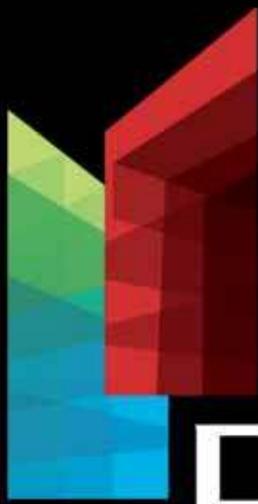
- 109 Transverse myelitis associated to chikungunya virus infection**
Luis Mario González-Galván, Pedro Arredondo-Ruiz, Germán Chac-Lezama, Angelina América Molina-Villena, Martín Sáenz-Castro, Juan Antonio Pérez-García, Daniel Alonso-Martínez, Carlos Ramírez-Valadez, Carlos Alberto Peña-Pérez
- 116 Atypical Goodpasture syndrome as diagnostic challenge**
Pedro Arredondo-Ruiz, Luis Mario González-Galván, Germán Chac-Lezama, América Molina-Villena, Martín Sáenz-Castro, Juan Antonio Pérez-García, Daniel Alonso-Martínez, Oscar Flores-Rivera, Carlos Alberto Peña-Pérez, Carlos Bonilla-Castro
- 121 Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with rheumatoid arthritis secondary to septic shock**
Luis Mario González-Galván, Pedro Arredondo-Ruiz, Germán Chac-Lezama, Angelina América Molina-Villena, Vanesa Ortiz-Falfan, Oscar Santana-Castillo, José Ramón Benítez-Tirado, Martín Sáenz-Castro, Juan Antonio Pérez-García, Daniel Alonso-Martínez, Carlos Alberto Peña-Pérez
- 126 Pulmonary arterial hypertension and pregnancy at high altitude**
José Antonio Viruez-Soto, Marcelo Soliz-Hurtado, Berenice Zavala-Barríos, Jesús Carlos Briones-Garduño, Manuel Antonio Díaz de León-Ponce, Raúl Carrillo-Esper
- 132 Acute bacterial meningitis due to S. pneumoniae**
Lucía Martínez-Hernández, Patricia Cornejo-Juárez
- 139 Myocardial bridge: cause of myocardial acute infarction in a patient without cardiovascular risk factors**
Diana Paulina Camacho-Castillejos, Adriana Clemente-Herrera

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 144 Los usurpadores**
Manuel Ramiro H
- 145 El punto ciego**
Manuel Ramiro H

THE INTERNIST'S CORNER

- 144 Los usurpadores**
Manuel Ramiro H
- 145 El punto ciego**
Manuel Ramiro H



En Infecciones
respiratorias

EVOCS [®] III

levofloxacinato

Una toma al día.¹

Alto índice de cumplimiento
de tratamiento.¹



*Streptococcus
Pneumoniae*

Impida su evolución desde el **DNA**



REFERENCIAS 1. N. Pó, Torres J., Segrel Jón, Durán Lolo, et al. A Multicenter, Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of Intravenous and/or Oral Levofloxacin Versus Ceftriaxone and/or Cefotaxime As well as Treatment of Adults with Community-Acquired Pneumonia. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Sep 1997, vol. 41 No. 9, pp.1965-1972. No. de Ingreso SSA: 133300202CS61





Otelo. Metáfora del diagnóstico erróneo*

Med Int Méx. 2017 January;33(1):1-3.

Othello. Metaphor of the wrong diagnosis.

Alberto Lifshitz

ANTECEDENTES

La figura de Otelo, el moro de Venecia, adquirió significado para la Medicina y las ciencias de la salud como ejemplo de los celos patológicos, la celotipia, que también se conoce, precisamente, como “síndrome de Otelo”. Y es que, como suele suceder con la nota roja, se tiende a destacar el hecho de sangre, el visible, el superficial, el del marido celoso que mata a su esposa y el asunto culmina en una tragedia colectiva, pero muchas veces sin un análisis del trasfondo. La noticia de nota roja probablemente sería: “Negro maldito asesina a su rubia esposa por celos y luego se quita la vida”, mientras que una nota periodística sería daría cuenta de cómo el alférez de Otelo dio salida a su resentimiento y odio, maquinando una compleja intriga en la que involucra a Casio, Rodrigo y a Emilia, su esposa.

La creatividad de Shakespeare fue magistral en muchos sentidos, pero particularmente generosa en la creación de personajes. Varios de los protagonistas de sus obras han quedado como prototipos para muchas generaciones: Romeo y Julieta, Hamlet, Macbeth, el Rey Lear y, por supuesto, Otelo.

Este personaje es particularmente destacado. Es, en primer lugar, un “moro”, lo que significa una de dos cosas (o ambas): un árabe, probablemente musulmán, o un negro o por lo menos de piel oscura. Todo parece indicar que era nativo de una parte de África, que incluso fue vendido como esclavo cuando era joven, pero que gracias a su valor e inteligencia logró lo que muy pocos

* A propósito de los 400 años de la muerte de Shakespeare. Leído y comentado en el simposium Cervantes, Shakespeare y Garcilaso De la Vega: mirando desde la medicina a 400 años de su muerte, organizado por la Facultad de Medicina.

Correspondencia

Dr. Alberto Lifshitz
alberto464@gmail.com
alifshitzg@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Lifshitz A. Otelo. Metáfora del diagnóstico erróneo.
Med Int Méx. 2017 ene;33(1):1-3.



moros podían hacer en esa época: llegar a ser general y convertirse en el referente cuando de combatir enemigos se trataba. Cuando se necesitó quién encabezara las tropas venecianas para pelear contra los turcos en Chipre, nadie dudó que el indicado era Otelo. A muchos analistas les ha llamado la atención que Shakespeare haya elegido un protagonista negro o moro. La sociedad de entonces, y durante mucho tiempo después, era totalmente prejuiciosa y maniquea contra los moros, y acaso los admitía en una pieza teatral o literaria como villanos, como los malos. De hecho, no concebían delincuentes blancos y mucho menos, nobles. En su visión, todos los malos eran negros u otra variedad de moros y todos los negros eran malos. Las representaciones del Otelo de Shakespeare y de la ópera de Verdi generalmente exigen del actor o el tenor dramático que se pinten el rostro de negro, aunque por supuesto que los ha habido que son verdaderamente negros. Sin embargo, también ha habido Otelos blancos y hasta una mujer blanca ha interpretado a Otelo. Verdi y su guionista, para evitar que intrusos identificaran en lo que estaban trabajando (la ópera Otelo) aludían en sus mensajes al chocolate.

Lo inusitado es que en el drama de Shakespeare, Otelo es un héroe. No eran comunes los héroes negros (y menos para los británicos). Comandante de las tropas venecianas con un amplio reconocimiento público, querido por el pueblo (aunque por supuesto no por todos, entre ellos Yago, por su suegro y por varios senadores). Su vida personal no era la de un paranoide que estuviera continuamente sospechando y al acecho de las traiciones o desconfiando de Desdémona, su esposa. Por eso no puede calificarse del todo como prototipo del celoso irracional. Su matrimonio interracial (también una singularidad en ese entonces y satanizado aún en nuestros días), así como su propia conciencia de ser negro y por tanto, inferior, aunque había superado ampliamente su desventaja, seguramente matizaron

su percepción y la credulidad en las intrigas de Yago. Pero sí conviene insistir en que en las primeras escenas no se muestra a Otelo como una persona desconfiada, suspicaz, celosa o fantasiosa. Era un verdadero héroe, querido por todos; aun su suegro, aunque a regañadientes, acabó aceptándolo. Era un esposo cariñoso, enamorado y correspondido. Desdémona parecía estar auténticamente enamorada de él y defendió valientemente ante su padre su decisión de unirse al moro.

El más enfermo parecía ser Yago, que aprovechando la ingenuidad de varios de los personajes (incluido desde luego al propio Otelo), desarrolló una compleja intriga, matizada por ciertas evidencias plausibles, aunque hechizas. Y Otelo cae progresivamente en la certeza de que Desdémona lo engañaba por lo menos con Casio y va derrumbándose el héroe indestructible hasta convertirse en una verdadera piltrafa, sin deseo de vivir, traicionado por quien más quería y por sus amigos; paradójicamente, el único que mantenía su estima era Yago, precisamente quien le armó toda la intriga que Otelo no identificó hasta que ya era muy tarde. Otelo es, ciertamente, la historia de los celos, del derrumbe de una personalidad, de la complejidad y refinamiento que puede alcanzar la maldad humana, pero también de la ingenuidad del propio Otelo y de quienes participan en la trama.

Otelo y el diagnóstico erróneo

Otelo es también una metáfora del diagnóstico erróneo. Todo indica que Desdémona era verdaderamente inocente respecto a la infidelidad que se le supone. Su pecado fue haber sido muy bella y haberse desposado con un moro, lo que volvía creíble cualquier suposición con respecto a su adulterio. En el razonamiento clínico, comprometerse con una hipótesis temprana, aun sin indicios sólidos, se conoce como heurístico de anclaje (o de anclaje y ajuste). Consiste en



basar el juicio en un valor inicial, obtenido por cualquier procedimiento, incluido el azar, para luego ir ajustándolo a medida que se añade nueva información. De allí provienen los sesgos de anclaje. Describen la tendencia humana a confiar demasiado en la primera pieza de información que se ofrece al tomar decisiones: el ancla. También se le conoce como el “efecto del enfoque”. Durante la toma de decisiones, el anclaje se produce cuando las personas utilizan una pieza inicial de información para hacer juicios posteriores. Una vez que el ancla se fija (el ojo clínico), el resto de la información se ajusta en torno a la posición del ancla, con lo que se incurre en un sesgo. Pero en el caso del pobre Otelo, las pruebas subsecuentes aportadas por Yago encajaban perfectamente en la hipótesis inicial de anclaje. Equivale a un prejuicio que limita el razonamiento lógico subsecuente. En el razonamiento clínico el sesgo de anclaje ha propiciado muchos diagnósticos erróneos. Si en cuanto llega un paciente se le atribuye una cierta enfermedad, sea por una valoración superficial o por un diagnóstico de envío o una expectativa del propio enfermo, muchas veces cuesta trabajo salirse de él. De manera coloquial se dice que es “ponerse los lentes” de algo y ya todo lo demás se ve con esta óptica. Si uno se pone los lentes de la colecistitis (se ancla en ella), todos los síntomas y signos subsecuentes se van acomodando más o menos forzosamente: el dolor se irradia ‘un poco’ a la espalda y no todas las colecistitis tienen dolor en hemicinturón, no se acompaña

de vómito, pero sí de náusea, el ultrasonido no muestra litos, pero sí algo que parece lodo, etc. Todo se vuelve compatible con el diagnóstico de anclaje.

El pobre Otelo, alimentado por Yago, construye toda una historia a partir de indicios circunstanciales o manipulados, y concluye en un diagnóstico que no da margen a uno diferencial y, por tanto, obliga a un tratamiento drástico. No hay alternativa.

Los indicios que va propiciando Yago parecen irrefutables, ni siquiera los pone en duda seriamente. La lección para el clínico es la recomendación de nunca casarse con un diagnóstico inicial ni con una sola hipótesis. Someter a prueba la hipótesis es preferible que buscar sesgadamente los elementos que la apoyen.

En nuestra profesión muchos indicios falsos vienen de la pseudociencia y la publicidad –nuestro Yago–, pero también de nuestras limitaciones propedéuticas.

Otelo es, pues, una metáfora de la celotipia, de la maquinación malévola, del derrocamiento de la personalidad, de la ingenuidad, del sesgo de anclaje, pero además fracasa en el intento de reivindicar a los no blancos puesto que lo muestra crédulo, inseguro, vengativo, irracional y apasionado.



Frecuencia de tiña del cuerpo en un hospital del estado de Quintana Roo

Galván-Martínez IL¹, Fernández-Martínez R², Narro-Llorente R¹, Moreno-Coutiño G², Arenas R²

Resumen

ANTECEDENTES: las dermatofitosis son micosis superficiales causadas por un grupo de hongos parásitos de la queratina, denominados dermatofitos. Comprenden tres géneros: *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*. Son cosmopolitas, predominan en climas cálidos y húmedos, y representan 70 a 80% de todas las micosis.

OBJETIVO: identificar la frecuencia de consulta por tiña del cuerpo en una zona urbana tropical.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio descriptivo, abierto y transversal, en el que durante tres meses en 2015 se registraron todos los pacientes con diagnóstico clínico de tiña del cuerpo que asistieron a la consulta de dermatología de un hospital de segundo nivel de Playa del Carmen, Quintana Roo, México. Se registraron los datos demográficos, tiempo de evolución, topografía y factores predisponentes asociados. Se realizó examen directo en escama con hidróxido de potasio (KOH), cultivo micológico en medio de Sabouraud y examen directo del cultivo con azul de lactófenol para identificar al agente causal.

RESULTADOS: de 546 consultas de dermatología general se detectaron 17 pacientes (3%) y se corroboró el diagnóstico con KOH en 14 pacientes (82%, nueve mujeres [64%]), entre éstos hubo crecimiento en el cultivo en 9 muestras (64%). Se aisló *Microsporum canis* en 4 (44%), *Trichophyton rubrum* en 4 (44%) y *T. mentagrophytes* en uno (11%). Los límites de edad fueron 3 y 57 años (4 niños, 28.5%). El tiempo de evolución promedio fue de 15 semanas. La localización más frecuente fueron las extremidades. Los factores predisponentes más comunes fueron el contacto con mascotas infectadas y la administración de corticoesteroides.

CONCLUSIONES: la tiña del cuerpo representa 3% de la consulta de dermatología en un hospital de una zona urbana tropical. Fue más frecuente en mujeres, predominó en las extremidades y en 28.5% afectó a población pediátrica. *T. rubrum* y *M. canis* fueron los agentes causales más frecuentes.

PALABRAS CLAVE: Quintana Roo, micosis superficiales, frecuencia, dermatofitosis.

¹ Dermatólogo, Hospital General de Playa del Carmen, Quintana Roo, México.

² Médico adscrito a la Sección de Micología, Hospital General Dr. Manuel Gea González.

Recibido: 12 de julio 2016

Aceptado: octubre 2016

Correspondencia

Dr. Roberto Arenas
rarenas98@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Galván-Martínez IL, Fernández-Martínez R, Narro-Llorente R, Moreno-Coutiño G, Arenas R. Frecuencia de tiña del cuerpo en un hospital del estado de Quintana Roo. Med Int Méx. 2017 ene;33(1):5-11.

Med Int Méx. 2017 January;33(1):5-11.

Frequency of *tinea corporis* in a hospital in Quintana Roo state.

Galván-Martínez IL¹, Fernández-Martínez R², Narro-Llorente R¹, Moreno-Coutiño G², Arenas R²

Abstract

BACKGROUND: Dermatophytosis are superficial mycosis caused by dermatophytes, a group of fungi that parasite keratin, and is composed of three genera: *Trichophyton*, *Microsporum* and *Epidermophyton*. They predominate on hot and humid climates, and are responsible of 70-80% of all mycosis.

OBJECTIVE: To identify the frequency of consultation for *tinea corporis*.

MATERIAL AND METHOD: A descriptive, open and cross-sectional study in which, during three months in 2015, all patients with clinical diagnosis of *tinea corporis* that attended to the dermatology department in a second level hospital at Playa del Carmen, QR, Mexico, were registered including demographic data, such as progression time, topography and associated predisposing factors; a KOH mount was performed, as well as mycological culture in Sabouraud dextrose agar and microscopic examination of the colony with lactophenol blue to identify the causal agent.

RESULTS: Out of 546 visits to the dermatology service, the diagnosis was confirmed in 17 patients (2.5%) and diagnosis was confirmed with a positive KOH mount in 14 patients (82%, nine women [64%]), and in 9 samples there was culture growth (64%). *Microsporum canis* and *Trichophyton rubrum* were isolated in 4 cases (44%) each, and *Trichophyton mentagrophytes* in one case (11%). Age range was 3-57 years, with four children registered (28.5%). The progression time of the disease was 15 weeks in average. The most frequent topography was the extremities. The most common predisposing factors were contact with infected pets and the administration of corticosteroids.

CONCLUSIONS: *Tinea corporis* represents 3% of the dermatology consultation in a second level hospital in urban tropical zone. It is more frequent in female patients, affecting more frequently extremities; 28.5% were children. The isolated causal agents were *M. canis* and *T. rubrum*.

KEYWORDS: Quintana Roo; superficial mycosis; frequency; dermatophytosis

¹ Dermatólogo, Hospital General de Playa del Carmen, Quintana Roo, México.

² Médico adscrito a la Sección de Micología, Hospital General Dr. Manuel Gea González

Correspondence

Dr. Roberto Arenas
rarenas98@hotmail.com

ANTECEDENTES

Las dermatofitosis o tiñas son micosis superficiales causadas por un grupo de hongos parásitos

de la queratina, denominados dermatofitos.¹ Comprenden tres géneros: *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*. Son cosmopolitas y se manifiestan en climas cálidos y



húmedos, constituyen 70 a 80% de todas las micosis y conforman 5% de la consulta dermatológica en nuestro país, aunque en áreas tropicales llega a ocupar uno de los tres primeros lugares.^{2,3}

Afecta a todas las edades y sexos por igual, aunque se ha observado mayor frecuencia en personas con factores de riesgo de padecerla, por ejemplo militares, deportistas o choferes.

Se dividen según la región anatómica que afecten, algunas de ellas tienen causa exclusiva, de ahí la importancia de conocer los sitios anatómicos que se afectan más comúnmente de acuerdo con el agente patógeno.

Cada variedad clínica tiene manifestación, epidemiología, síntomas y causas específicos.

Se ha observado mayor frecuencia de formas diseminadas e inflamatorias, quizá debido al mal diagnóstico que lleva a tratamientos con corticoesteroides o a la automedicación.

El diagnóstico de las tiñas es clínico y se confirma con estudios de laboratorio, con examen directo que revela la parasitación del hongo y con cultivos confirmatorios del agente causal.

Este estudio tuvo el objetivo de identificar la frecuencia de consulta por tiña del cuerpo en una zona urbana tropical.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, abierto y transversal que incluyó a todos los pacientes que durante un periodo de tres meses en 2015 acudieron a la consulta de Dermatología de un hospital de segundo nivel de Playa del Carmen, Quintana Roo, con el diagnóstico clínico de tiña del cuerpo confirmado por examen directo con KOH.

Se registraron edad, sexo, localización de la tiña, tiempo de evolución, tratamientos previos, comorbilidades, convivencia con mascotas u otros familiares afectados.

Se realizó historia clínica completa de los pacientes y se tomaron fotografías de las lesiones clínicas con autorización previa del mismo paciente. Se tomó escama de las lesiones para la realización del examen directo con KOH y para cultivo micológico en agar Sabouraud, que se conservó durante cuatro semanas. Se excluyeron los casos que tuvieron examen directo negativo. Los cultivos se revisaron periódicamente y en los que mostraron crecimiento se hizo un examen microscópico con azul de lactofenol para la identificación de la especie fúngica.

RESULTADOS

En un periodo de tres meses se detectaron 17 pacientes con diagnóstico clínico de tiña del cuerpo de un total de 546 consultas de dermatología general, lo que corresponde a 3%. De estos pacientes se corroboró el diagnóstico con hidróxido de potasio en 14 (82%) y sólo hubo crecimiento en el cultivo en 9 pacientes (64%).

Los microorganismos aislados fueron *Microsporum canis* en 4 pacientes (44%), *Trichophyton rubrum* en 4 pacientes (44%) y *Trichophyton mentagrophytes* en un paciente (11%).

De los pacientes con diagnóstico confirmado por examen directo con KOH 9 eran mujeres (64%). El promedio de edad fue de 32 años, aunque los límites de edad fueron 3 y 57 años (4 niños, 28.5%). El tiempo de evolución promedio fue de 15 semanas. La localización más frecuente fueron las extremidades (11 pacientes, 78.5%), seguidas por el tronco (8 pacientes, 57%) y sólo dos pacientes tuvieron afectación en la cara (14%). Entre los factores predisponentes

encontramos la administración de corticoesteroides tópicos o sistémicos en cinco pacientes (36%) y entre estos pacientes una había estado recibiendo tratamiento con corticoesteroides sistémicos por un cuadro de eritema multiforme, que estuvo asociado con la tiña. Cinco pacientes habían tenido contacto con mascotas infectadas (36%), uno era médico veterinario y 4 pacientes no tenían ningún factor de riesgo asociado (Cuadro 1 y Figuras 1 a 5).

DISCUSIÓN

Conocer la frecuencia de la tiña del cuerpo en nuestro medio cobra importancia debido a que es motivo de consulta relativamente común que continúa siendo mal diagnosticada y, por tanto, mal tratada por el médico de primer contacto.

Por ejemplo, la tiña de los pies es más común en adultos, dedicados al deporte o que usan calzado cerrado. La tiña de la cabeza es prácticamente exclusiva de los niños y es provocada en 80% por *M. canis* en nuestro país, mientras que la tiña del cuerpo es causada en su mayor parte por *Trichophyton rubrum* y se asume que es mucho más común en climas cálidos y húmedos, como el que predomina en el estado de Quintana Roo.

En la actualidad se consideran 40 las especies causantes de enfermedad, de las que cinco son las más frecuentes: *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *M. canis* y *E. floccosum*. El dermatofito que causa 80 a 90% de las dermatofitosis es *T. rubrum*.¹ Por su origen y tropismo son: antropofílicos, zoofílicos y geofílicos,² por lo que la fuente de infección dependerá del hábitat del

Cuadro 1. Características clínicas de los pacientes y resultados del estudio micológico

Núm.	Género y edad (años)	Localización	Evolución (semanas)	Factores asociados	KOH	Cultivo	Dermatofito
1	Masc, 54	Antebrazo	4	Mascota infectada	+	+	<i>T. mentagrophytes</i>
2	Fem, 57	Mamas, brazos	4	Ninguno	+	-	-
3	Fem, 25	Pierna derecha	52	Ninguno	+	+	<i>T. rubrum</i>
4	Fem, 25	Párpado	4	Veterinario, dermatitis atópica	+	+	<i>M. canis</i>
5	Masc, 32	Brazo derecho	2	Mascota infectada	+	+	<i>M. canis</i>
6	Masc, 35	Brazo, cuello y tronco	3	Mascota infectada	+	+	<i>M. canis</i>
7	Fem, 20	Tronco y rodilla	4	Ninguno	+	-	-
8	Masc, 9	Pierna y dorso del pie izquierdo	4	Ninguno	+	-	-
9	Fem, 32	Tronco y pubis	24	Obesidad y administración de corticoesteroides	+	+	<i>T. rubrum</i>
10	Fem, 5	Tronco y brazo izquierdo	4	Mascota infectada	+	+	<i>M. canis</i>
11	Fem, 7	Tronco y nalga izquierda	4	Corticoesteroides	+	-	-
12	Fem, 20	Cara, brazos y tronco	4	Corticoesteroides, puerperio, eritema multiforme	+	+	<i>T. rubrum</i>
13	Masc, 3	Muslo	3	Corticoesteroides, leucemia mielocítica aguda	+	-	-
14	Fem, 53	Brazo izquierdo y tronco	12	Corticoesteroide	+	+	<i>T. rubrum</i>



Figura 1. A. Paciente 1, aspecto clínico. B. Cultivo. C. Examen microscópico del cultivo con hifas en tirabuzón y numerosos microconidios piriformes de *T. mentagrophytes*.



Figura 2. Paciente 10, aspecto clínico de lesión en el brazo.

dermatofito: puede ser la tierra, contacto directo con animales tiñosos o el mismo humano. Afectan la capa córnea de la piel, pelos y uñas. Según la localización se manifiesta por afección pilar, engrosamiento ungual o placas con eritema y descamación con bordes activos.³

El periodo de incubación es variable, de 7 a 15 días.³ Los factores predisponentes más importantes son el clima tropical, los malos hábitos de higiene, hacinamiento y el uso de ciertas prendas de ropa (sintéticas) o calzado cerrado. La diabetes, la administración de esteroides



Figura 3. Paciente 12. A. Aspecto clínico, tiña disseminada por administración de corticoesteroides sistémicos debido a un cuadro de eritema multiforme (B) iniciado durante el puerperio inmediato.



Figura 4. Paciente 13. Aspecto clínico (A) y examen directo con KOH en el que se observan numerosas hifas (B).



Figura 5. Paciente 14, aspecto clínico (A) y examen directo con KOH, se observan hifas y arthrosporas (B).

y la predisposición inmunológica y genética contribuyen a la gravedad y extensión de estas infecciones.

De acuerdo con estadísticas presentadas en el Primer Consenso de Micosis Superficiales, la frecuencia de las variantes clínicas de las dermatofitosis en nuestro país se distribuye de la siguiente manera: tiña de los pies, 53%; onicomiasis, 25%; tiña del cuerpo, 14.5%; tiña inguinal, 6% y tiña de la cabeza, 2%.^{2,4-10}

En este estudio se pretendió determinar la frecuencia de tiña del cuerpo en un hospital de segundo nivel del estado de Quintana Roo, pensando en la posibilidad de que fuera superior a otras áreas del país, debido al clima tropical, al mayor grado de humedad que prevalece en el estado y porque se han observado formas diseminadas e inflamatorias en la consulta externa.

En los resultados obtenidos con este estudio encontramos que la tiña del cuerpo tiene frecuencia de 3% de la consulta dermatológica en el hospital de segundo nivel estudiado, que coincide con la frecuencia en otros centros de atención. El diagnóstico se corroboró con KOH en más de 80% de los pacientes, en comparación con otros centros, como en la Ciudad de México, donde Vázquez del Mercado encontró 96%.⁷ La positividad en el cultivo fue de 64%, porcentaje superior al de otros estudios (46%), posiblemente

debido a la temperatura y la humedad del área geográfica.⁷ Hubo predominio en mujeres, a diferencia de otros centros en donde no hay diferencia en cuanto al género y casi 30% de los afectados eran niños.

La topografía afectada más comúnmente fueron las extremidades (64%), seguidas por el tronco y la cara. Esto también muestra algunas diferencias en comparación con el estudio de Vázquez del Mercado en el que el sitio más común de afectación fue el tronco.⁷

La frecuencia con la que se aisló *T. rubrum* y *M. canis* en los cultivos fue igual, 44%. Esto difiere respecto a lo reportado en otros centros del país, ya que se ha visto mayor frecuencia de *T. rubrum*^{7,8} o *T. mentagrophytes*.⁹

Llama la atención que uno de los factores predisponentes más asociados fue la administración de corticoesteroides, que en la mayoría de los pacientes habían sido prescritos por médicos de primer nivel, lo que resalta la importancia del conocimiento de estas micosis para su diagnóstico y tratamiento acertados, así como realizar examen micológico en todos los casos en que exista duda clínica antes de iniciar tratamiento empírico.

CONCLUSIONES

La tiña del cuerpo representa 3% del total de la consulta de Dermatología en un hospital de segundo nivel en Playa del Carmen, Quintana Roo, frecuencia similar a la de la Ciudad de México. Es más frecuente en mujeres e incluso 30% de los pacientes afectados era población pediátrica. Los agentes causales más frecuentes son *T. rubrum* y *M. canis*. Es más frecuente que afecte las extremidades y los factores predisponentes más comunes encontrados en nuestra muestra de pacientes fueron la administración de corticoesteroides y el contacto con mascotas infectadas.



REFERENCIAS

1. Manzano-Gayosso P. (2013). Dermatofitosis. 14 de febrero 2015, de Universidad Nacional Autónoma de México sitio web: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/micologia/dermatofitosis.html>
2. Bonifaz A. Dermatofitosis. En: Micología Médica Básica. México: McGraw-Hill, 2010;59-98.
3. Arenas-Guzmán R. Dermatofitosis. En: Micología Médica Ilustrada. México: McGraw-Hill, 2008;61-93.
4. Arenas R. Dermatofitosis en México. Rev Iberoam Micol 2002; 19:63-67
5. Arenas R, Bonifaz A, López Martínez R et al. Consenso Micosis superficiales. Dermatología Rev Mex 1999;43:80-88.
6. Arenas R, Bonifaz A, López Martínez R y col. Revisión del 1^{er} Consenso Nacional de Prevención, diagnóstico y tratamiento de micosis superficiales. Fac Med UNAM 2001;1-64.
7. Vásquez del Mercado E, Arenas R. Epidemiología y causas de la tiña del cuerpo. Experiencia de 5 años. Dermatología Rev Mex 1999;43:260-263.
8. Welsh O, Welsh E, Ocampo-Candiani J, Gómez M, Vera-Cabrera L. Dermatophytoses in Monterrey, México. Mycoses 2006;49:119-123.
9. Bhatia VK, Sharma PC. Epidemiological studies on dermatophytosis in human patients in Himachal Pradesh, India. Springerplus 2014;3:134.
10. Pires CAA, Cruz NFS, Lobato AM, et al. Clinical, epidemiological, and therapeutic profile of dermatophytosis. An Bras Dermatol 2014;89:259-264.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Diferencias en las concentraciones de ácido úrico en pacientes hipertensos, normotensos y prehipertensos

Rubio-Guerra AF^{1,4}, Portillo-Muñoz MI², Lozano-Nuevo JJ^{1,4}, Vargas-Ayala G^{1,4}, Rodríguez-López L^{1,4}, Morales-López H³

Resumen

ANTECEDENTES: la prehipertensión es una condición que aumenta el riesgo de padecer hipertensión arterial. Las concentraciones séricas elevadas de ácido úrico se asocian con hipertensión arterial y dificultan su control.

OBJETIVO: evaluar las concentraciones circulantes de ácido úrico en pacientes prehipertensos en comparación con las de sujetos normotensos e hipertensos.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio clínico transversal en el que de enero a junio de 2016 las concentraciones séricas de ácido úrico se determinaron por método enzimático en pacientes con prehipertensión (de acuerdo con los criterios del JNC VII), así como en sujetos normotensos y sujetos hipertensos. Los métodos estadísticos usados fueron ANOVA y prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS: se incluyeron 90 pacientes con prehipertensión, 90 sujetos normotensos y 90 sujetos hipertensos. Encontramos que el grupo de prehipertensos tuvo valores significativamente mayores de ácido úrico que los normotensos (6.24 ± 1.5 mg/dL vs 5.4 ± 1.2 mg/dL, $p=0.000206$), mientras que aunque los valores en hipertensos fueron superiores (6.7 ± 2 mg/dL), no alcanzaron significación estadística con los prehipertensos ($p=0.99$). Encontramos asociación significativa entre hiperuricemia con prehipertensión ($p=0.015$ IC 95%; 1.18-3.99).

CONCLUSIONES: los pacientes prehipertensos mostraron concentraciones de ácido úrico superiores a las de los normotensos y aunque los valores mencionados fueron menores que en los hipertensos, esto no fue significativo. La hiperuricemia puede contribuir, al menos en parte, a mayor progresión hacia hipertensión arterial observada en los prehipertensos.

PALABRAS CLAVE: ácido úrico, prehipertensión, hipertensión arterial.

¹ Unidad de Investigación Clínico-Metabólica.

² Laboratorio Clínico.

³ Servicio de Anestesia.

Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

⁴ Mexican Group for Basic and Clinical Research in Internal Medicine, AC, México.

Recibido: 28 de julio 2016

Aceptado: octubre 2016

Correspondencia

Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra
clnhta@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Rubio-Guerra AF, Portillo-Muñoz MI, Lozano-Nuevo JJ, Vargas-Ayala G y col. Diferencias en las concentraciones de ácido úrico en pacientes hipertensos, normotensos y prehipertensos. Med Int Méx. 2017 ene;33(1):12-17.



Med Int Méx. 2017 January;33(1):12-17.

Differences in levels of uric acid in hypertensive, normotensive and prehypertensive patients.

Rubio-Guerra AF^{1,4}, Portillo-Muñoz MI², Lozano-Nuevo JJ^{1,4}, Vargas-Ayala G^{1,4}, Rodríguez-López L^{1,4}, Morales-López H³

Abstract

BACKGROUND: Prehypertension increases the risk of hypertension, serum uric acid levels are also associated with increased risk of hypertension. Increased levels of resistin and/or decreased levels of adiponectin are associated with cardiovascular mortality and the development of hypertension.

OBJECTIVE: To evaluate uric acid serum levels in normotensive, prehypertensive and hypertensive patients.

MATERIAL AND METHOD: A clinical, cross-sectional study was made from January to June 2016 in which circulating levels of uric acid were measured (enzymatic method) in normotensive, prehypertensive and hypertensive patients. Statistical analysis was performed with ANOVA and Fisher test.

RESULTS: Ninety normotensive, 90 prehypertensive and 90 hypertensive patients were included. Prehypertensive patients have significantly greater levels of uric acid than normotensive subjects (6.24 ± 1.5 mg/dL vs 5.4 ± 1.2 mg/dL, $p=0.000206$). We also observed that hypertensive patients had increased, although non-significantly, values of uric acid than prehypertensive subjects (6.7 ± 2 mg/dL, $p=0.99$). We also found a significant association between hyperuricemia and prehypertension ($p=0.015$ IC 95%; 1.18-3.99).

CONCLUSIONS: Prehypertensive patients had greater levels of uric acid when compared with normotensive subjects, this may explain why prehypertensive patients shown increased risk for hypertension than normotensive patients.

KEY WORDS: uric acid; prehypertension; hypertension

¹ Unidad de Investigación Clínico-Metabólica.

² Laboratorio Clínico.

³ Servicio de Anestesia.

Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

⁴ Mexican Group For Basic and Clinical Research in Internal Medicine, AC, México.

Correspondence

Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra
clnhta@hotmail.com

ANTECEDENTES

El producto final de la degradación de las purinas en los primates, incluido el humano, es el ácido úrico; esto se debe a la pérdida evolutiva de la enzima uricasa (probablemente durante

el mioceno); entre las funciones del ácido úrico destaca ser un agente antioxidante endógeno, sobresale su actividad protectora de la membrana del eritrocito contra la oxidación lipídica. Sin embargo, el exceso de ácido úrico es causa de enfermedades, la más conocida es la gota.^{1,2}

La hiperuricemia puede ocasionar aumento de las cifras de presión arterial por diversos mecanismos, que se describen en el Cuadro 1; diversos estudios epidemiológicos han asociado la hiperuricemia con hipertensión arterial.²

La prehipertensión se define como cifras de presión sistólica entre 120 y 139 mmHg o cifras de presión diastólica entre 80 y 89 mmHg, en dos o más registros de la presión arterial realizados adecuadamente; la evidencia epidemiológica demuestra que estos sujetos cursan con mayor riesgo de progresar a hipertensión, así como de padecer daño a órgano blanco; 19% de las muertes por eventos coronarios y 16% de los casos de evento vascular cerebral ocurren en este intervalo de cifras de presión arterial.^{3,4}

El propósito de este trabajo es evaluar las concentraciones circulantes de ácido úrico en pacientes prehipertensos y compararlas con las de un grupo control.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio clínico transversal en el que de enero a junio de 2016 se incluyeron pacientes prehipertensos, en quienes previo consentimiento informado por escrito, se determinaron las concentraciones séricas de ácido úrico (método enzimático) y se compararon con las obtenidas en sujetos normotensos e hipertensos.

Se excluyeron los pacientes con alguno de los siguientes diagnósticos: insuficiencia cardíaca, hepática (aminotransferasas séricas aumentadas

Cuadro 1. Mecanismos hipertensores del ácido úrico

Generación de resistencia a la insulina
Estimulación del eje renina-angiotensina-aldosterona
Inhibición de la liberación de adiponectina
Inducción de disfunción endotelial por inactivación del óxido nítrico

a más del doble de su límite superior normal), renal (creatinina mayor de 2.5 mg/dL) o ambas, diabetes mellitus descompensada (glucemia >250 mg/dL), antecedente de abuso de alcohol o drogas psicotrópicas, antecedente de ingesta de hidroclorotiazida, alopurinol o febuxostat los últimos seis meses y antecedentes de quimioterapia antineoplásica en el último año.

Todas las muestras se tomaron por punción venosa (aproximadamente 15 mL), después de un ayuno de 8 horas, en tubos sin anticoagulante.

De inmediato se hicieron las determinaciones de glucosa sérica (glucosa oxidasa), creatinina sérica (JAFPE), ácido úrico, perfil de lípidos con colesterol (CHODPAP) y triglicéridos (triglicérido-PAP), la cuantificación de LDL se hizo mediante el método de Friedewald en los pacientes que tuvieron valores de triglicéridos menores de 400 mg/dL y en quienes tuvieron valores superiores a esta cifra las determinó directamente personal que desconocía el grupo al que pertenecían los pacientes.

El estudio lo aprobó el Comité de Bioética e Investigación del Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México. Se realizó de acuerdo con la declaración de Helsinki. Los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de ser incluidos en el estudio.

Análisis estadístico

Los métodos estadísticos usados fueron prueba exacta de Fisher y análisis de variancia (ANOVA), los datos se expresan como media ± desviación estándar, se consideró significativo un valor de p menor a 0.05.

RESULTADOS

Se incluyeron 90 pacientes prehipertensos, 90 sujetos normotensos y 90 hipertensos.



Las características basales de los pacientes y controles se muestran en el Cuadro 2, como puede observarse, la edad, la distribución sexual, la glucemia, las concentraciones de lípidos y el índice de masa corporal fueron similares entre normotensos y prehipertensos, sólo la presión arterial resultó mayor en el grupo de prehipertensos. Asimismo, la edad, el índice de masa corporal y la presión arterial fueron mayores en el grupo de hipertensos.

Encontramos que el grupo de prehipertensos tuvo valores significativamente mayores de ácido úrico que los normotensos (6.24 ± 1.5 mg/dL vs 5.4 ± 1.2 mg/dL, $p=0.000206$).

Los pacientes hipertensos tuvieron concentraciones de ácido úrico mayores a las observadas en los sujetos prehipertensos (6.7 ± 2 mg/dL), aunque no alcanzaron significación estadística ($p=0.99$). Figura 1

Encontramos asociación significativa entre hiperuricemia y prehipertensión ($p=0.015$, IC 95%; 1.18-3.99); al analizar por sexos se encontró asociación significativa en el varón ($p=0.014$, IC 95%; 1.02-4.1) y en la mujer ($p=0.04$, IC 95%; 1.12-3.7).

DISCUSIÓN

La asociación entre hipertensión arterial y gota se conoce desde hace más de 100 años y hay amplia evidencia observacional que asocia hipertensión arterial con hiperuricemia.⁵

En este trabajo encontramos que los pacientes prehipertensos exhiben concentraciones significativamente mayores de ácido úrico que los sujetos normotensos. También encontramos que la uricemia, aunque mayor en el hipertenso, no muestra diferencia significativa con los sujetos prehipertensos. Se ha reportado

Cuadro 2. Características basales de los pacientes

	Normotensos (N)	Prehipertensos (pre)	Hipertensos (HTA)	p
Edad (años)	30.9±6.9	30.3 ± 7.5	59.6± 12.1	N vs pre 0.06 pre vs HTA 0.01
Sexo (M/F)	30/60	29/61	32/58	NS
Glucemia (mg/dL)	10±8.5	101±11	115±32	N vs pre 0.86 pre vs HTA 0.09
Presión arterial (mmHg)	102/65	127/82	142/92	N vs pre 0.06 pre vs HTA 0.01
Ácido úrico (mg/dL)	5.4±1.2	6.24±1.5	6.7±2	N vs pre 0.0002 pre vs HTA 0.99
Triglicéridos (mg/dL)	258±28	246±25	245±61	N vs pre 0.76 pre vs HTA 0.71
Índice de masa corporal	29.7±5.1	30.6±5.8	30.7±7.1	N vs pre 0.2 pre vs HTA 0.1

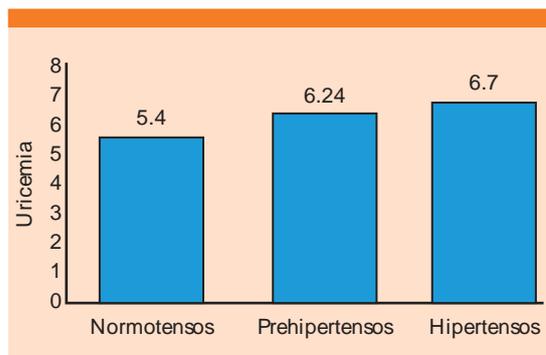


Figura 1. Concentraciones de ácido úrico en los distintos grupos.

mayor riesgo de hipertensión en sujetos prehipertensos.⁶

La hiperuricemia y la prehipertensión se han asociado con incremento del riesgo cardiovascular y mayor prevalencia de daño orgánico.^{7,8} Ambas enfermedades se asocian con microalbuminuria, mayor grosor íntima media, mayor rigidez arterial, disfunción endotelial e hipertrofia ventricular izquierda que los sujetos normotensos.^{4,7,8} Así, nuestros resultados explicarían, al menos en parte, algunos de los mecanismos que llevan a la mayor incidencia de complicaciones vasculares en los pacientes prehipertensos.

Nuestros resultados coinciden con lo reportado por Lotufo y colaboradores,⁹ quienes encontraron mayor prevalencia de prehipertensión en hombres con sobrepeso e hiperuricemia, aunque no encontraron asociación en mujeres, mientras que en nuestro estudio sí la encontramos, la diferencia podría estar en la mayor ingestión de bebidas endulzadas con fructosa en nuestra población.²

Nuestros resultados pueden tener implicaciones terapéuticas por varios motivos, pues la hiperuricemia se asocia con falta de respuesta al tratamiento antihipertensivo;¹⁰ además, la administración de alopurinol y de febuxostat

reduce la presión arterial y el peso en sujetos con hiperuricemia asintomática,¹¹⁻¹³ lo que abre la posibilidad de prescribir alguno de estos fármacos para prevenir la progresión de prehipertensión a hipertensión arterial.

La administración de alopurinol también reduce las complicaciones cardiovasculares en sujetos con hiperuricemia asintomática¹⁴ y febuxostat parece hacerlo en enfermos hipertensos,¹⁵ lo que abre la puerta a estudios que evalúen la administración de fármacos para disminuir las concentraciones séricas de ácido úrico en pacientes con hiperuricemia asintomática y alto riesgo de un evento cardiovascular, por ejemplo, riesgo mayor a 10 años $\geq 7.5\%$.

CONCLUSIÓN

Encontramos que los pacientes prehipertensos muestran concentraciones mayores de ácido úrico que los normotensos; este hecho explica, al menos parcialmente, la progresión a hipertensión arterial y la mayor frecuencia de daño orgánico en los pacientes prehipertensos.

REFERENCIAS

1. Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:210-216.
2. Rubio-Guerra AF, Morales-Lopez H, Garro-Almendaro AK, et al. Circulating levels of uric acid and risk for metabolic syndrome. *Curr Diabetes Rev* 2016;12. DOI:10.2174/1573399812666150930122507.
3. Rubio-Guerra AF. ¿Se debe tratar la prehipertensión? En: Castro G, Rubio AF. *Controversias en síndrome metabólico*. México: Editorial Alfil, 2011;137-143.
4. Urbina EM, Khoury PR, McCoy C, et al. Cardiac and vascular consequences of pre-hypertension in youth. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13:332-342. 2008;51:534-539.
5. Perlestein TS, Gumieniak O, Williams GH, et al. Uric acid and the development of hypertension the normative aging study. *Hypertension* 2006;48:1031-1036.
6. Zheng L, Sun Z, Zhang X, Xu C, et al. Predictors of progression from prehypertension to hypertension among rural Chinese adults: results from Liaoning Province. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:217-222.



7. Ofori SN, Odiá OJ. Serum uric acid and target organ damage in essential hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2014;10:253-261.
8. Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Suárez-Cuenca JA, Lozano-Nuevo JJ, Escalante-Acosta BA. Serum levels of circulating soluble adhesion molecules and nitrites in patients with prehypertension. *Am J Hyper Res* 2013;1:23-25.
9. Lotufo PA, Baena CP, Santos IS, Bensenor IM. Serum uric acid and prehypertension among adults free of cardiovascular diseases and diabetes: baseline of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Angiology* 2016;67:180-186.
10. Cho J, Kim C, Kang DR, Park JB. Hyperuricemia and uncontrolled hypertension in treated hypertensive patients: K-MetS Study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:4177.
11. Madero M, Rodríguez Castellanos FE, Jalal D, Villalobos-Martín M, et al. A pilot study on the impact of a low fructose diet and allopurinol on clinic blood pressure among overweight and prehypertensive subjects: a randomized placebo controlled trial. *J Am Soc Hypertens* 2015;9:837-844.
12. Higgins P, Walters MR, Murray HM, McArthur K, et al. Allopurinol reduces brachial and central blood pressure, and carotid intima-media thickness progression after ischaemic stroke and transient ischaemic attack: a randomised controlled trial. *Heart* 2014;100:1085-1092.
13. Kim HA, Seo YI, Song YW. Four-week effects of allopurinol and febuxostat treatments on blood pressure and serum creatinine level in gouty men. *J Korean Med Sci* 2014;29:1077-1081.
14. Larsen KS, Pottegård A, Lindegaard HM, Hallas J. Effect of allopurinol on cardiovascular outcomes in hyperuricemic patients: a cohort study. *Am J Med* 2016;129:299-306.
15. Tani S, Nagao K, Hirayama A. Effect of febuxostat, a xanthine oxidase inhibitor, on cardiovascular risk in hyperuricemic patients with hypertension: a prospective, open-label, pilot study. *Clin Drug Investig* 2015;35:823-831.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Evolución clínica de pacientes con loxoscelismo sistémico y dermonecrótico en un hospital de tercer nivel

Moranchel-García L, Pineda-Galindo LF, Casarrubias-Ramírez M, Mendoza-Álvarez SA, Olvera-Acevedo A, Alfaro-Mejía JA, Iniestra-Flores F, Briceño-Moya F

Resumen

ANTECEDENTES: el loxoscelismo es una intoxicación por la mordedura de la araña *Loxosceles reclusa*, cuyo veneno contiene esfingomielinasa-D, causante de hemólisis y necrosis. Se reporta una serie de casos que describen su evolución clínica y respuesta al tratamiento.

OBJETIVO: describir la evolución y características clínicas de pacientes con loxoscelismo sistémico y dermonecrótico, su respuesta al tratamiento y las complicaciones.

PACIENTES Y MÉTODO: estudio que incluyó el análisis descriptivo de pacientes tratados en el servicio de Medicina Interna, Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, de 2010 a 2015.

RESULTADOS: se atendieron ocho hombres (67%) y cuatro mujeres (33%), con edad media de 39.4 años (16-83 años). El sitio de mordedura en cinco casos (42%) fue el miembro pélvico izquierdo; cuatro casos en el miembro torácico derecho (33%), dos en la cara (17%) y uno en el miembro torácico izquierdo (9%). Nueve casos provenían del Estado de México, dos de la Ciudad de México y uno de Hidalgo. Manifestación clínica: flictenas (cinco casos), edema y eritema (tres), placa liveloide (tres) y necrosis (un caso). Nueve (75%) pacientes se trataron inicialmente en la unidad de cuidados intensivos. Se reportaron las siguientes complicaciones sistémicas: renales (67%), pulmonares con administración de aminas (33%) y hematológicas (8%). Diez casos recibieron faboterápico, con media de 1.5 viales (0 a 4); cinco casos (42%) recibieron dapsona y cuatro de ellos (33%) padecieron metahemoglobinemia; once (92%) pacientes requirieron lavado-desbridación y 7 (58%) injerto cutáneo; cuatro pacientes (33%) tuvieron infección agregada de la herida. El promedio de estancia hospitalaria fue 16.2 días (3 a 40 días).

CONCLUSIÓN: la evolución y pronóstico de esta afección depende de una sospecha inicial, diagnóstico y tratamiento oportunos. El loxoscelismo debe incluirse en los diagnósticos diferenciales de lesiones necróticas y progresivas, con o sin afección sistémica.

PALABRAS CLAVE: loxoscelismo, dermonecrótico, sistémico, esfingomielinasa-D, faboterápico.

Servicio de Medicina Interna, Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Recibido: 22 de agosto 2016

Aceptado: noviembre 2016

Correspondencia

Dra. Leslie Moranchel García
leslie_morgar@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Moranchel-García L, Pineda-Galindo LF, Casarrubias-Ramírez M, Mendoza-Álvarez SA y col. Evolución clínica de pacientes con loxoscelismo sistémico y dermonecrótico en un hospital de tercer nivel. Med Int Méx. 2017 ene;33(1):18-27.



Med Int Méx. 2017 January;33(1):18-27.

Clinical evolution of patients with systemic and dermonecrotic loxoscelism in a third level hospital.

Moranchel-García L, Pineda-Galindo LF, Casarrubias-Ramírez M, Mendoza-Álvarez SA, Olvera-Acevedo A, Alfaro-Mejía JA, Iniestra-Flores F, Briceño-Moya F

Abstract

BACKGROUND: Loxoscelism is a poisoning caused by the bite of *Loxosceles reclusa* spider, whose venom contains sphingomyelinase-D, causing hemolysis and necrosis. We report a case series describing their clinical course and response to treatment.

OBJECTIVE: To describe the evolution and clinical characteristics of patients with systemic and dermonecrotic loxoscelism, their response to treatment and complications.

PATIENTS AND METHOD: A descriptive analysis of patients treated in the Internal Medicine Service, Centro Médico Nacional La Raza, from 2010 to 2015.

RESULTS: A total of 8 men (67%) and 4 women (33%) were included. Mean age was 39.4 years (16-83 years). Bite site was left pelvic limb in 5 cases (42%), 4 in the right forelimb (33%), 2 in the face (17%) and 1 in left forelimb (9%). Nine cases came from Estado de México, 2 from Mexico City and 1 from Hidalgo. Initial manifestations included blisters (five cases), edema and erythema (three cases), liveloide plate (three cases) and necrosis (one case). Nine (75%) patients were initially managed in ICU. Systemic complications were renal (67%), lung with use of amines (33%) and hematological (8%). Ten cases were treated with fabotherapy, with an average of 1.5 vials (0-4). Five cases (42%) received dapsone and 4 of them (33%) developed methemoglobinemia. Eleven (92%) required surgical washing and debridement and 7 (58%) skin graft; four patients (33%) had secondary wound infection. Average hospital stay was 16.2 days (3-40 days).

CONCLUSIONS: The evolution and prognosis depends on initial suspicion early diagnosis and treatment. Loxoscelism should be included in the differential diagnosis of progressive necrotic lesions, with or without systemic involvement.

KEYWORDS: loxoscelism; dermonecrotic; systemic; sphingomyelinase-D; fabotherapy

Servicio de Medicina Interna, Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Correspondence

Dra. Leslie Moranchel García
leslie_morgar@hotmail.com

ANTECEDENTES

El loxoscelismo es un cuadro producido por el veneno de las arañas del género *Loxosceles* (*Loxos*: curvas, *kelos*: patas), que incluye a las especies *gaucho*, *intermedia*, *laeta*, *deserta* y *reclusa*; esta última es la responsable de la mayor parte de los casos en México. Se distingue por su color marrón y la silueta oscura en forma de un violín invertido del cefalotórax; recibe nombres como araña parda, marrón, viuda marrón o violinista; muerde cuando se siente atacada y lo hace una sola vez; es más letal el veneno de la hembra; mide de 0.6 a 2 cm y se le encuentra en lugares oscuros, mal ventilados o de difícil acceso.¹

Su mordedura produce tres principales patrones clínicos: loxoscelismo dermonecrótico (85%), caracterizado por dolor, edema y eritema en las primeras 6 a 8 horas de la mordedura, que progresa a un halo de vasoconstricción e isquemia alrededor de la lesión. El dolor es intenso y los síntomas generales incluyen fiebre y eritema generalizado. Loxoscelismo edematoso (5%), considerado por algunos autores dentro del tipo dermonecrótico y representa la forma más benigna, con sólo edema de alivio espontáneo. Loxoscelismo sistémico (10%), que se acompaña de alteraciones metabólicas, daño renal agudo, pulmonar y hematológico (anemia hemolítica y trastornos de la coagulación); es letal en más de 15% de los casos.² Se manifiesta en 6 a 24 horas posteriores a la mordedura y generalmente es precedido por fiebre. La principal causa de muerte en estos pacientes es insuficiencia renal aguda y coagulación intravascular diseminada.

El veneno está compuesto por esfingomielinasa-D, principal factor dermonecrótico y hemolítico; hialuronidasa (relacionada con la difusibilidad), metaloproteasas, 5 nucleotidasas, colagenasa, esterases, fosfolipasas, desoxirribonucleasa y fosfatasa ácida y alcalina; esta última favorece la

quimiotaxis, necrosis y agregación plaquetaria. El mecanismo de acción para causar hemólisis está mediado por activación del complemento y liberación de citocinas, que produce un cuadro semejante al choque endotóxico. Su inoculación eleva las concentraciones del factor de necrosis tumoral, interleucinas 6 y 10, factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF) y de óxido nítrico.^{3,4}

En la zona de la mordedura aparece edema, adelgazamiento del endotelio vascular, acumulación de células inflamatorias, vasodilatación, coagulación, degeneración de las paredes vasculares y hemorragia. Estas características están relacionadas con vasculitis, que contribuye a la producción de necrosis tisular; las ceramidas liberadas por acción de la esfingomielinasa favorecen la adhesión plaquetaria y la formación de trombos, lo que provoca mayores trastornos en la microcirculación; se observa infiltración leucocitaria con predominio de neutrófilos perivasculares. El proceso inflamatorio y la vasculitis con formación de trombos son los principales responsables de las lesiones necróticas locales, que provocan coagulación intravascular diseminada y zonas de isquemia intercaladas con hemorragia, causantes de la lesión en placa marmórea o livedoide, característica del loxoscelismo.⁵

El loxoscelismo sistémico se produce por la modificación de los componentes de la membrana eritrocitaria y la activación de la vía alterna del complemento. No existe relación entre la magnitud de la lesión local y la producción de hemólisis.⁶

El objetivo de este trabajo es describir la evolución y características clínicas de nueve pacientes con loxoscelismo sistémico y tres con loxoscelismo dermonecrótico, su respuesta al tratamiento y las complicaciones, así como la comparación con lo señalado en la bibliografía disponible.



PACIENTES Y MÉTODO

Estudio descriptivo de pacientes tratados en nuestro servicio en los últimos cinco años. Se revisaron los ingresos hospitalarios de 2010 a 2015 del servicio de Medicina Interna de la Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Antonio Fraga Mouret, del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social, en la Ciudad de México. Se identificaron los pacientes con diagnóstico de loxoscelismo, se analizaron sus expedientes clínicos para validar que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos y se recolectó la información en una base de datos diseñada para este fin.

Criterios de inclusión: diagnóstico clínico de loxoscelismo dermonecrótico o sistémico por lesión dérmica característica (placa liveloide, flictena, necrosis) asociada con la mordedura de araña o que no se explicara por algún otro padecimiento o afección sistémica secundaria.

Criterios de exclusión: pacientes sin expediente clínico disponible o con información incompleta de las variables estudiadas.

Análisis: descriptivo, con media o mediana para las variables numéricas y distribución de frecuencias o porcentajes para las variables nominales.

RESULTADOS

Se atendieron 12 pacientes con este diagnóstico (Cuadro 1), de los que ocho (67%) eran hombres. La media de edad fue de 39.4 años (intervalo de 16 a 83 años); nueve (75%) casos correspondieron a la variedad sistémica y sólo tres (25%) a la dermonecrótica. Esta última variedad predominó en las mujeres con menor edad de la serie.

El lugar de residencia de nueve (75%) pacientes era el Estado de México, dos (17%) provenían de

la Ciudad de México y sólo uno del estado de Hidalgo. Todos los casos se refirieron a nuestro hospital en las primeras 24 a 36 horas posteriores a la mordedura.

El sitio de mordedura en cinco casos (42%) fue el miembro pélvico izquierdo, cuatro (33%) en el miembro torácico derecho, dos (17%) en la cara y uno (8%) en el miembro torácico izquierdo. En todos los casos se negó la visualización de la araña.

La evolución de la lesión al momento de la valoración fue: en 25% de los casos se manifestó con placa liveloide característica; tres (25%) de ellos en fase de edema y eritema, cinco (42%) ya tenían flictenas y uno, costra y necrosis (Figura 1).

Los nueve casos de loxoscelismo sistémico ingresaron inicialmente a la unidad de cuidados intensivos, donde permanecieron hasta su estabilización hemodinámica y con corrección de las insuficiencias orgánicas. El 58% (siete casos) tenía comorbilidades, de las que destacó el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico en dos casos (17%), obesidad en otros dos pacientes, diabetes mellitus tipo 2 en uno y otro más con insuficiencia venosa periférica.

En los casos de loxoscelismo sistémico, las complicaciones fueron: lesión renal (66%, Cuadro 2), lesión hematológica con hemólisis y prolongación de los tiempos de coagulación (8%) y lesión pulmonar con requerimiento de apoyo mecánico ventilatorio y aminas (33%) durante 3 a 5 días; dos de estos pacientes padecieron neumonía asociada con ventilador, con cultivos positivos para *Acinetobacter baumannii* en ambos casos.

En cuanto al tratamiento, 10 pacientes (83%) recibieron faboterápico, con media de 1.5 viales (0 a 4); cinco casos (42%) se trataron con dapsona; cuatro de éstos padecieron metahemoglobinemia como efecto adverso.

Cuadro 1. Características principales de los pacientes con loxoscelismo

Caso	Sexo	Edad	Tipo de loxoscelismo	Extremidad afectada	Tratamiento	Días de estancia intrahospitalaria	Colocación de injerto
1	Masc	41	Sistémico	Miembro pélvico izquierdo	Faboterápico	32	Si
2	Masc	50	Sistémico	Miembro torácico izquierdo	Faboterápico	12	No
3	Fem	83	Sistémico	Miembro torácico derecho	Faboterápico	10	Si
4	Masc	19	Sistémico	Miembro torácico derecho	Faboterápico	5	No
5	Fem	16	Dermonecrótico	Cara	Esteroide	40	No
6	Masc	46	Sistémico	Miembro torácico derecho	Faboterápico	24	Si
7	Masc	62	Sistémico	Cara	Faboterápico/dapsona	21	Si
8	Masc	16	Dermonecrótico	Miembro pélvico izquierdo	Dapsona	4	No
9	Fem	30	Sistémico	Miembro pélvico izquierdo	Faboterápico/dapsona	14	Si
10	Masc	55	Sistémico	Miembro pélvico izquierdo	Faboterápico/dapsona	18	Si
11	Masc	28	Sistémico	Miembro pélvico izquierdo	Faboterápico/dapsona	12	Si
12	Fem	27	Dermonecrótico	Miembro torácico derecho	Faboterápico	3	No

Una vez controlada la necrosis, 11 pacientes (92%) requirieron lavado-desbridación quirúrgico y sólo uno de los casos dermonecróticos no se sometió a este proceso. Siete pacientes (58%) requirieron colocación de injerto cutáneo; en cuatro casos (33%) hubo infección agregada de la herida, con cultivo positivo para *Escherichia coli* en dos de ellos, *Streptococcus pyogenes* en uno y otro más con *Cryptococcus neoformans*.

El promedio de estancia intrahospitalaria fue de 16.2 días (intervalo de 3 a 40 días). La estancia intrahospitalaria más prolongada (40 días) correspondió a un caso dermonecrótico; sin embargo, se debió al reciente diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y la necesidad de pulsar con esteroide, lo que favoreció la infección por *Cryptococcus*; los otros casos de este grupo estuvieron 4 y 3 días internados. En

cuanto a los casos sistémicos, la estancia más prolongada fue de 32 días, porque además de requerir injerto, uno de ellos tuvo infección de la herida y neumonía asociada con ventilador. Los dos pacientes de este grupo que no requirieron injerto estuvieron hospitalizados 5 y 12 días, que fueron las estancias más cortas de la variedad sistémica. Ningún paciente falleció.

DISCUSIÓN

A diferencia de otro tipo de intoxicaciones, en el caso del loxoscelismo no existe mayor prevalencia en un género determinado, pues por tratarse de una araña de amplia distribución (excepto en los polos y zonas de gran altitud), hombres y mujeres están igualmente expuestos.⁷ Como sucedió en todos nuestros casos, es difícil lograr la visualización de la araña, pues muchas veces



Figura 1. Evolución de las lesiones por mordedura de *Loxosceles reclusa*. Lesiones en donde destaca la dermonecrosis que crece en extensión y profundidad. Imágenes cortesía del equipo de la Clínica de Heridas y Estomas, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza.

no existe dolor al momento de la mordedura; éste se produce a medida que evoluciona la lesión y es secundario a isquemia, luego de 2 a 18 horas. Cuando no es así, el paciente puede referir un dolor único, súbito y lancinante.

En México, incluso 11% de las intoxicaciones secundarias al veneno de animales corresponde a las mordeduras de araña y por cada 1,000 casos, 100 requieren hospitalización. Por no ser una enfermedad de notificación obligatoria y existir escasos reportes a modo de casos clínicos,

Cuadro 2. Evolución del valor de creatinina sérica (CrS)

Caso	CrS inicial (mg/dL)	CrS final (mg/dL)
1	2.2	1.2
2	2.8	1.0
3	2.7	0.8
4	3.0	1.3
5	1.0	1.0
6	2.4	0.8
7	3.2	1.2
8	0.8	0.6
9	3.0	1.2
10	2.6	1.0
11	4.4	1.5
12	0.8	0.8

se desconoce su verdadera incidencia, pero se mencionan 3 a 5 mil mordeduras al año. En nuestro país, los estados con mayor registro de araña violinista son Guanajuato, Jalisco y el Estado de México. En nuestra serie, 75% de los pacientes provenía de esta última zona endémica.

Al comparar con el latrodectismo (cuadro ocasionado por la mordedura de la araña *Latrodectus mactans* o viuda negra), ambos padecimientos resultan de importancia médica al originar el mayor número de muertes asociadas con veneno de animales en todo el mundo, debido a su distribución y complicaciones; sin embargo, el veneno de la viuda negra resulta más potente en relación con su dosis letal 50, ya que se requieren 20 µg/kg de peso de su veneno (alfa-latrotoxina) para provocar la muerte, en comparación con los 200 µg/kg de peso necesarios del veneno de la araña violinista (esfingomielinasa-D). Todo esto sin olvidar variables como el comportamiento agresivo propio de cada especie, estado prandial del espécimen, época del año e incluso, hora del día.

El loxoscelismo dermonecrótico es, por mucho, la variedad más frecuente; sin embargo, al tratarse de un hospital de tercer nivel es entendible

que 75% de nuestros casos fueran de la variedad sistémica, porque los ingresos se realizaron para el seguimiento y tratamiento de las complicaciones con las que cursaron.

Las áreas del cuerpo más afectadas son, en orden decreciente, los miembros torácicos (manos), la cara, el cuello, los miembros pélvicos y el tórax; en nuestra serie fueron en igual número los miembros superiores e inferiores. La magnitud de las lesiones y el pronóstico de las mismas se han asociado con factores como obesidad, cantidad de veneno inoculado, sexo de la araña y región del cuerpo afectada (las lesiones son más extensas en áreas con predominio de tejido adiposo). Algunas observaciones señalan que las mordeduras en el tórax tienen mayor riesgo de evolucionar a la forma sistémica, así como las mordeduras en personas de la tercera edad, en niños o sujetos que tienen fiebre, náuseas y vómitos en las primeras horas de evolución; sin embargo, la aparición de loxoscelismo sistémico no es predecible por la reacción cutánea.⁸ En nuestra serie, los nueve casos sistémicos fueron en pacientes cuyas edades estaban en el intervalo de 19 a 83 años y la lesión ocurrió en los miembros torácicos y pélvicos; no hubo casos con lesión en el tórax.

En cuanto a la lesión inicial, 25% de los pacientes atendidos manifestaron placa liveloide, descrita como la característica principal del loxoscelismo y recibe el nombre de bandera francesa, por la coloración rojo-blanco-azul correspondiente a una zona de vasodilatación periférica, una zona isquémica intermedia y una zona necrótica central.^{9,10} La correcta identificación de esta lesión es fundamental para la sospecha de loxoscelismo y el inicio oportuno de tratamiento; sin embargo, son pocos los pacientes que acuden a valoración con esta placa, pues las características de la lesión dependen del tiempo de evolución desde la mordedura:¹¹ 6-12 horas: edema y eritema; puede observarse huella

de los dos quelíceros; 12 a 24 horas: induración del tejido y coloración violácea con aumento de tamaño de manera geográfica y gravitacional, lo que constituye la placa liveloide o marmórea; >24 horas: vesículas y flictenas en zonas de declive con necrosis hemorrágica; 5-7 días: se produce necrosis central que crece en extensión y profundidad, forma una escara negra que se desprende, dejando una úlcera profunda que se cura en 6 a 8 semanas por segunda intención.

La identificación de la lesión se complica por la prescripción temprana de antibiótico, esteroide tópico y el momento en que se solicita atención médica. La captura e identificación del animal agresor se registra en menos de 5% de los casos. El diagnóstico diferencial incluye: celulitis, erisipela, mordeduras de otros artrópodos, pioderma, ectima, ántrax cutáneo, quemaduras y fascitis necrotizante.

De nuestros tres pacientes con la variedad dermonecrotica, sólo dos requirieron lavado y desbridación sin colocación de injertos. Los injertos se utilizaron sólo en las formas sistémicas.

No existen estudios de laboratorio específicos, por lo que la adecuada anamnesis y evaluación clínica son los únicos procedimientos de diagnóstico.

Los estudios que pueden orientar y contribuir al seguimiento son: observación de leucocitosis con neutrofilia en la forma dermonecrotica y anemia con reticulocitosis, elevación de la bilirrubina indirecta, aumento de la lactato deshidrogenasa, trombocitopenia, disminución de haptoglobina y hematocrito, hipercalemia, aumento de la creatinina, alteraciones en las pruebas de coagulación y hemoglobinuria en la forma sistémica.¹² Respecto a la insuficiencia renal, reflejada en aumento de la creatinina basal, fue la principal alteración del loxoscelismo sistémico de nuestra serie (incluso 50% de la



basal), seguido del daño pulmonar y, en menor número, las alteraciones hematológicas (trombocitopenia). Esto coincide con lo reportado en la bibliografía, donde destaca el daño renal como primera manifestación clínica de hemólisis y principal causa de muerte; insuficiencia que además está favorecida por la rhabdomiólisis secundaria a necrosis local; cuatro de nuestros pacientes requirieron tratamiento sustitutivo de la función renal (hemodiálisis).¹³

Aunque en ninguno de nuestro pacientes se realizó un estudio histopatológico, se ha descrito vasculitis con obliteración de pequeños vasos e infiltración de polimorfonucleares, edema, hemorragia y necrosis focal.¹⁴

El tratamiento del loxoscelismo se basa en la administración del faboterápico, mismo que se prescribió en los nueve casos de la forma sistémica y un caso dermonecrótico.

Producido por el instituto Bioclon, se comercializó bajo el nombre de Reclusmyn®; se trata de un faboterápico polivalente antiloxosceles modificado por digestión enzimática y libre de albúmina, con capacidad neutralizante de 150 mg de necrotoxina de *Loxosceles reclusa*, 150 mg de necrotoxina de *Loxosceles laeta* y 150 mg de necrotoxina de *Loxosceles bonetti*. La dosis recomendada es en función de la edad del paciente y tipo de loxoscelismo¹⁵ (Cuadro 3).

Cuadro 3. Dosis recomendada de Reclusmyn® en el tratamiento de loxoscelismo

Adultos		Niños	
Dermonecrótico	Un vial	Dermonecrótico	Dos viales
Sistémico	Dos viales	Sistémico	Cuatro viales

En niños se duplica la dosis, considerando menor superficie corporal. No está preestablecido un número máximo de dosis.

En lesiones muy extensas o rápidamente progresivas se recomienda administrar un vial más. Se reconstituye a 50 mL de solución salina a 0.9% y se administra en 30 minutos, aproximadamente. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad (poco frecuentes) tipo I, mediadas por inmunoglobulina E (exantema, urticaria, prurito, broncoespasmo) o reacciones de hipersensibilidad tipo III, mediadas por inmunocomplejos (urticaria y artralgias), incluso 5 a 15 días después de la aplicación. La administración de este antídoto se recomienda en las primeras 24 horas y hasta siete días después de la mordedura.¹⁶ En la actualidad ha dejado de producirse, únicamente está disponible el faboterápico diseñado para tratar los casos de latroductismo llamado Aracmyn plus®, que resulta ineficaz en loxoscelismo por tratarse de un veneno con mecanismos de acción diferentes (neurotóxico).¹⁷

Debido a lo anterior, un segundo pilar en el tratamiento de esta afección, y que ha cobrado mayor importancia, es la dapsona, que inhibe la proliferación y migración de neutrófilos, implicados en la aparición de la vasculitis local y lesión necrótica.¹⁸ Se prescribe a dosis de 50 a 100 mg cada 12 horas en adultos; en niños se calcula a 1 mg/kg, con dosis por cinco días.

Se administró dapsona a uno de nuestros pacientes con loxoscelismo dermonecrótico que no recibió faboterápico y en cuatro pacientes con loxoscelismo sistémico, en asociación con faboterápico en todos los casos. La evidencia actual señala que esta asociación no parece ser más efectiva que cada tratamiento por separado, por lo que se prefiere administrar dapsona sólo en casos dermonecróticos.

De los cinco pacientes tratados con dapsona, cuatro reportaron el principal efecto adverso reportado, metahemoglobinemia, por lo que se suspendió su administración. Otros efectos significativos, aunque no se reportaron en nuestra

serie, incluyen ictericia colestásica, hepatitis, leucopenia y neuropatía periférica. El riesgo de que aparezcan disminuye con la prescripción combinada con ácido ascórbico, con lo que se reducen los factores de óxido-reducción; sin embargo, esta asociación no se administró en los casos comunicados.¹⁹

Otros tratamientos sugeridos incluyen la administración de antihistamínicos, aunque han demostrado ser ineficaces; corticoesteroides sistémicos, que favorecen el retraso en la curación de la herida cutánea; y heparina de bajo peso molecular, cuya principal indicación sólo se justifica en las fases tempranas de la coagulación intravascular diseminada. Los parches de nitroglicerina en las zonas de isquemia o de necrosis facilitan la formación de óxido nítrico en los tejidos, lo que provoca vasodilatación por relajación de los vasos sanguíneos y mejoría de la microcirculación, pero no han mostrado, hasta el momento, tener eficacia suficiente para recomendarlos. El oxígeno hiperbárico es otra de las intervenciones terapéuticas en las que se sugiere mejoría de la vascularización, pero la información publicada se reduce a casos clínicos de loxoscelismo dermonecrotico.²⁰

Los antibióticos se administran sólo cuando existen signos de sobreinfección bacteriana y no de manera profiláctica, previa solicitud de antibiograma para evitar favorecer resistencias. En nuestros casos se administró clindamicina, imipenem y vancomicina.²¹

La cirugía temprana no sólo es inefectiva, sino perjudicial. Nuestros pacientes se sometieron a tratamiento quirúrgico tardío, sólo semanas después de la mordedura y una vez que se limitó el daño mediante la administración del antídoto; posteriormente se dio seguimiento a su evolución y se realizaron curaciones periódicas de las heridas y estomas en nuestro hospital.²²

CONCLUSIÓN

El loxoscelismo es una de las intoxicaciones por veneno de arácnido más comunes en nuestro país y cuya evolución y pronóstico dependen de una sospecha inicial, diagnóstico y tratamiento oportunos.

El internista debe tener la capacidad de realizar la identificación adecuada, conocer la historia natural del loxoscelismo y considerarlo diagnóstico diferencial en los pacientes con lesiones necróticas, progresivas, con o sin afección sistémica.

REFERENCIAS

1. Vetter RS. Arachnids submitted as suspected brown recluse spiders (*Araneae: Scariidae*): loxosceles spiders are virtually restricted to their known distributions but are perceived to exist throughout the United States. *J Med Entomol* 2005;42:512-521.
2. Swanson DL, Vetter RS. Loxoscelism. *Clin Dermatol* 2006; 24:213-221.
3. Cowan MJ, Huang X, Yao XL, Shelhamer JH. Tumor necrosis factor alpha stimulation of human Clara cell secretory protein production by human airway epithelial cells. *Ann NY Acad Sci* 2000;923:193-201.
4. Dragulev B, Bao Y, Ramos-Cerrillo B, et al. Upregulation of IL-6, IL8, CXCL1, and CXCL2 dominates gene expression in human fibroblast cells exposed to *Loxosceles reclusa* sphingomyelinase D: Insights into spider venom dermonecrosis. *J Invest Dermatol* 2007;127:1264-1266.
5. De Oliveira K, Goncalvez De Andrade R, Piazza R, Ferreira J, et al. Variations in *Loxosceles* spider venom composition and toxicity contribute to the severity of envenomation. *Toxicon* 2005;45:421-429.
6. Vetter RS. Myths about spider envenomations and necrotic skin lesions. *Lancet* 2004;364:484-485.
7. Vassilevski AA, Kozlov SA, Grishin EV. Molecular diversity of spider venom. *Biochem* 2009;74:1505-1534.
8. da Silva PH, Appel MH, Mangili O, Gremski W, Veiga SS. Brown spiders and loxoscelism. *Toxicon* 2004;44:693-709.
9. Swanson D, Vetter D. Bites of brown recluse spiders and suspected necrotic arachnidism. *N Engl J Med* 2005;325:700-707.
10. Leach J, Bassichis B, Itani K. Brown recluse spider bites to the head: three cases and a review. *Ear Nose Throat J* 2004;83:465-470.



11. de Roodt AR, Estevez-Ramírez J, Litwin J, et al. Toxicity of two North American *Loxosceles* (brown recluse spiders) venoms and their neutralization by antivenoms. *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45:678-687.
12. Hogan CJ, Barbaro KC, Winkel K. Loxoscelism: old obstacles, new directions. *Ann Emerg Med* 2004;44:608-624.
13. McDade J, Aygun B, Russell E, Ware. Brown recluse spider (*Loxosceles reclusa*) envenomation leading to acute hemolytic anemia in six adolescents. *J Pediatr* 2010;156:155-157.
14. Warner RL, Lewis CS, Beltran L, et al. The role of metalloproteinases in immune complex-induced acute lung injury. *Am J Pathol* 2001;158:2139-2144.
15. Araujo SC, Castanheira P, Alvarenga LM, et al. Protection against dermonecrotic and lethal activities of *Loxosceles intermedia* spider venom by immunization with a fused recombinant protein. *Toxicon* 2003;41:261-267.
16. Isbister GK, Gaudins A, White J, et al. Antivenom treatment in arachnidism. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41:291-300.
17. Offerman SR, Daubert GP, Clark RF. The treatment of black widow spider envenomation with antivenin *Latrodectus mactans*: a case series. *Perm J* 2011;15:76-81.
18. Bryant SM, Pittman LM. Dapsone use in *Loxosceles reclusa* envenomation: is there an indication? *Am J Emerg Med* 2003;21:89-90.
19. Pfeiffer C, Wozel G. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:308-309.
20. Manriquez J, Villouta MF, Williams HC. Evidence based dermatology: number needed to treat and its relation to others risk measures. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:664-671.
21. Dyachenko P, Ziv M, Rozenman D. Epidemiological and clinical manifestations of patients hospitalized with brown recluse spider bite. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:1121-1125.
22. Van Den Berg CW, De Andrade RM, Magnoli FC, Marchbank KJ, Tambourgi DV. *Loxosceles* spider venom induces metalloproteinase mediated cleavage of MCP/CD46 and MHCII and induces protection against C-mediated lysis. *Immunology* 2002;107:102-110.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Probabilidad de éxito de obtener un hemocultivo positivo

Pardinas-Llergo MJ¹, Alarcón-Sotelo A¹, Ramírez-Angulo C², Rodríguez-Weber F³, Díaz-Greene EJ⁴

Resumen

ANTECEDENTES: la sepsis se define como la existencia posible o documentada de una infección junto con manifestaciones sistémicas de infección. El hemocultivo es el estudio de primera línea en pacientes con sospecha de infección; el objetivo principal de los hemocultivos consiste en confirmar bacteremia. En la bibliografía se reporta que la sensibilidad para el diagnóstico de bacteremias es baja, con crecimiento en cultivos menor a 10%; en otras palabras, los hemocultivos son positivos en únicamente una tercera parte de los casos.

OBJETIVO: determinar la tasa de hemocultivos positivos en el Hospital Ángeles Pedregal de la Ciudad de México, así como describir los microorganismos encontrados con mayor frecuencia y sus resistencias.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio retrospectivo, observacional y descriptivo, en el que se revisaron todos los hemocultivos realizados en el hospital citado, de enero a diciembre de 2015.

RESULTADOS: de la muestra total (1,598 hemocultivos), únicamente 213 resultaron positivos, con lo que se reportó una probabilidad de éxito de 13%. Los microorganismos más frecuentes fueron *Escherichia coli* (43%), de los que 35 (16%) fueron organismos resistentes (BLEE), *Burkholderia cepacia* (6%) y *Enterococcus faecalis* (5%) en el grupo de los gramnegativos y *Staphylococcus epidermidis* (9%) y *Staphylococcus aureus* (6%) en el grupo de los grampositivos.

CONCLUSIONES: el número de hemocultivos que resultan positivos en el Hospital Ángeles Pedregal de la Ciudad de México es ligeramente mayor al reportado en la bibliografía. Además, se encontró mayor positividad para *Escherichia coli*, lo que confirma que las poblaciones de microorganismos son diferentes en cada hospital.

PALABRAS CLAVE: sepsis, hemocultivo, microorganismo, grampositivos, gramnegativos.

¹ Residente de Medicina Interna.

² Médico interno de pregrado.

³ Profesor adjunto de Medicina Interna.

⁴ Profesor titular de Medicina Interna.

Universidad La Salle, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Recibido: 20 de septiembre 2016

Aceptado: noviembre 2016

Correspondencia

Dr. Federico L Rodríguez Weber
fweber@saludangeles.com

Este artículo debe citarse como

Pardinas-Llergo MJ, Alarcón-Sotelo A, Ramírez-Angulo C, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene EJ. Probabilidad de éxito de obtener un hemocultivo positivo. Med Int Méx 2017 ene;33(1):28-40.



Med Int Méx. 2017 January;33(1):28-40.

Probability of success of obtaining a positive hemoculture.

Pardinas-Llergo MJ¹, Alarcón-Sotelo A¹, Ramírez-Angulo C², Rodríguez-Weber F³, Díaz-Greene EJ⁴

Abstract

BACKGROUND: Sepsis is defined as the possible or documented presence of infection along with systemic manifestations of infection. Blood culture is the first-line study in patients with suspected infection, the main objective of blood cultures consists of confirming bacteremia. Literature reports that sensitivity for diagnosis of bacteremias is low, with a growth in crops <10%; in other words, blood cultures are positive in only 1/3 of the cases.

OBJECTIVES: To determine the rate of positive blood cultures at Hospital Angeles Pedregal, Mexico City, as well as to describe the most commonly found microorganisms and their resistances.

MATERIAL AND METHOD: A descriptive observational retrospective study was carried out. We reviewed all blood cultures performed at the Hospital Angeles Pedregal, Mexico, City, from January 2015 to December 2015.

RESULTS: Of the total sample (1,598 blood cultures), only 213 were positive, finding a probability of success of 13%. The most common microorganisms were *Escherichia coli* (43%) of whom 35 (16%) were resistant organisms (BLEE), *Burkholderia cepacia* (6%) and *Enterococcus faecalis* (5%) in the gram-negative group. *Staphylococcus epidermidis* (9%) and *Staphylococcus aureus* (6%) in the gram-positive group.

CONCLUSIONS: Number of blood positive cultures at Hospital Angeles Pedregal, Mexico City, is slightly higher than that reported in literature. In addition, more positivity was found for *Escherichia coli*, confirming that the populations of microorganisms will be different at each hospital.

KEYWORDS: sepsis; blood culture; microorganism; Grampositive; Gramnegative

¹ Residente de Medicina Interna.

² Médico interno de pregrado.

³ Profesor adjunto de Medicina Interna.

⁴ Profesor titular de Medicina Interna.
Universidad La Salle, Hospital Angeles Pedregal, Ciudad de México.

Correspondence

Dr. Federico L Rodríguez Weber
fweber@saludangeles.com

ANTECEDENTES

La sepsis se define como la existencia posible o documentada de una infección junto con

manifestaciones sistémicas de infección, de acuerdo con la Guía de Recomendaciones Internacionales de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis 2012.¹ Por sepsis severa entendemos,

en términos generales, el proceso infeccioso que conlleva a disfunción orgánica. En muchas ocasiones el término sepsis y sepsis severa se usan como sinónimos.²

En términos estadísticos, en Estados Unidos, 2% de los pacientes admitidos en un hospital cumplen con el diagnóstico de sepsis severa; de éstos, la mitad son admitidos en la unidad de terapia intensiva, lo que representa 10% de las admisiones en esta unidad. El número de casos por año sobrepasa 75,000, por causas adquiridas en la comunidad e intrahospitalarias.² A pesar de los cuidados intensivos, la mortalidad de los pacientes con sepsis es de 25 a 30% y con sepsis severa de 40 a 70%.³

El hemocultivo es el estudio de primera línea en pacientes con sospecha de infección; el objetivo principal de los hemocultivos consiste en confirmar bacteremia;³ además permite no sólo establecer la causa infecciosa de un episodio de bacteremia, sino que con base en los resultados, hacer modificaciones en el tratamiento antimicrobiano establecido y otorga un valor pronóstico.⁴

En las Recomendaciones Internacionales de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis 2012 se recomienda, como parte del abordaje diagnóstico, la obtención de dos hemocultivos (una muestra percutánea y otra mediante cada dispositivo de acceso vascular; esta última muestra en pacientes con catéteres permanentes >48 horas), antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano, en un lapso no mayor a 45 minutos.¹

No obstante, a pesar de saber que los hemocultivos constituyen un parteaguas en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con sepsis, está bien establecido en la bibliografía que la sensibilidad en el diagnóstico de bacteremias es baja, con crecimiento en cultivos <10%;⁵ en otras palabras, los hemocultivos

son positivos en únicamente una tercera parte de los casos.²

La posibilidad de aislar un microorganismo depende de múltiples factores, entre ellos, las características del paciente, el microorganismo causal, la enfermedad de base y sospechada y el método del procesamiento de hemocultivo seleccionado (manual o automatizado).⁶

La principal causa de sepsis la constituyen los procesos neumónicos, que ocupan más de la mitad de los casos, seguidos de los focos intra-abdominales e infecciones del aparato urinario.² Dos tercios de los casos de sepsis son de origen nosocomial y son más susceptibles los pacientes expuestos a procedimientos invasivos, ya sean quirúrgicos o que requieren vigilancia invasiva mediante catéteres arteriales o venosos, ventilación mecánica invasiva o catéteres vesicales.³ Los catéteres representan el foco de infección en aproximadamente 20% de los casos de sepsis nosocomial.³

El porcentaje de microorganismos aislados depende de las poblaciones de microorganismos que maneja cada hospital e incluso cada unidad del hospital. En un estudio retrospectivo en Estados Unidos, los microorganismos grampositivos y los hongos fueron los responsables del mayor número de casos de sepsis.⁷ Entre los microorganismos grampositivos, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* son los más aislados; mientras que *Escherichia coli*, especies de *Klebsiella* y *Pseudomonas aeruginosa* están en el grupo de los gramnegativos.² En un estudio más reciente, de 2009, que incluyó 14,000 pacientes de 75 países, los microorganismos gramnegativos se aislaron en 62%, los grampositivos en 47% y los hongos en 19%.²

En el estudio de Munson y colaboradores, los seis microorganismos aislados con mayor frecuencia incluyeron: *Staphylococcus aureus*



en 20%, *Escherichia coli* en 14%, estafilococo coagulasa negativo en 13%, enterococo en 12%, *Pseudomonas aeruginosa* en 6% y *Klebsiella pneumoniae* en 5%.⁸ Mientras que en el estudio de Ruiz-Giardin y su grupo, realizado en 2015, los microorganismos más frecuentes fueron: enterobacterias en 47%, *Staphylococcus* en 15%, *Staphylococcus aureus* en 8%, infecciones polimicrobianas en 5%, *Enterococcus* sp en 5%, bacilos gramnegativos no fermentadores en 4%, *Streptococcus pneumoniae* en 2.5%, *Candida* sp en 2% y *Streptococcus agalactiae*, en 1%.⁹ Más de 300 especies de bacterias se han relacionado con sepsis.³

El propósito de este artículo es determinar la tasa de hemocultivos positivos en el Hospital Ángeles Pedregal de la Ciudad de México, así como describir los microorganismos encontrados con mayor frecuencia y sus resistencias.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo, en el que se revisaron todos los hemocultivos realizados en el hospital citado, de enero a diciembre de 2015.

Se incluyeron los resultados de hemocultivos y no se excluyó ningún estudio. Se analizaron los resultados positivos, negativos, microorganismos encontrados y antibiograma, que fueron diferentes para los organismos grampositivos y gramnegativos.

El análisis descriptivo se realizó con el programa Statistical Package for the Social Sciences 22 (SPSS 22) y se elaboraron gráficas de barras para mostrar los resultados.

RESULTADOS

De la muestra total (1,598 hemocultivos), 1,035 (65%) eran de pacientes hospitalizados y 563

(35%), de pacientes externos, con edad promedio general de los pacientes de 57.6 ± 20.42 años. Al considerar variable de interés el resultado positivo o negativo de los hemocultivos, 213 (13%) de los participantes en el estudio tuvieron hemocultivos positivos; de éstos, 120 (56%) fueron de pacientes hospitalizados y 93 (44%), de pacientes externos; 69 (34%) pacientes resultaron con organismos grampositivos y 136 (66%) con gramnegativos. Al suponer que nuestra variable de interés se aproxima a una distribución binomial (n, p , debido a que cada paciente representa un ensayo Bernoulli), al ajustar el parámetro p obtuvimos una probabilidad de éxito de 13%.

Entre los hemocultivos positivos para organismos gramnegativos, 92 (43%) resultaron positivos para *Escherichia coli*, de los que 35 (16%) fueron organismos resistentes (BLEE). El organismo que siguió en frecuencia fue *Burkholderia cepacia*, con 13 hemocultivos positivos (6%).

Mientras que en los hemocultivos positivos para grampositivos, el organismo más frecuente fue *Staphylococcus epidermidis*, en 19 hemocultivos (9%), seguido de *Staphylococcus aureus*, en 13 hemocultivos (6%) y posteriormente, *Enterococcus faecalis*, encontrado en 10 hemocultivos (5%). Figura 1

Además de revisar si el hemocultivo era positivo o negativo y del microorganismo que se logró aislar, se realizó una base de datos de los antibiogramas. Se dividieron para organismos grampositivos y para gramnegativos.

Los microorganismos gramnegativos resultaron con resistencia alta a las quinolonas, en especial a ciprofloxacino, en segundo lugar a moxifloxacino y por último a levofloxacino. Otros antibióticos a los que resultaron resistentes en la mayor parte de los cultivos fueron: trimetoprim/sulfametoxazol, ceftriaxona, ampicilina y clindamicina. De

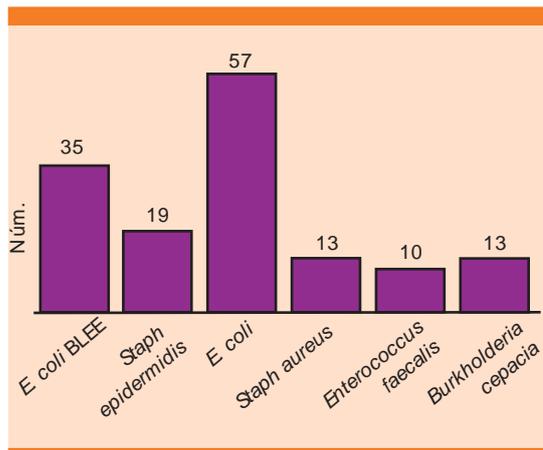


Figura 1. Microorganismos encontrados con mayor frecuencia.

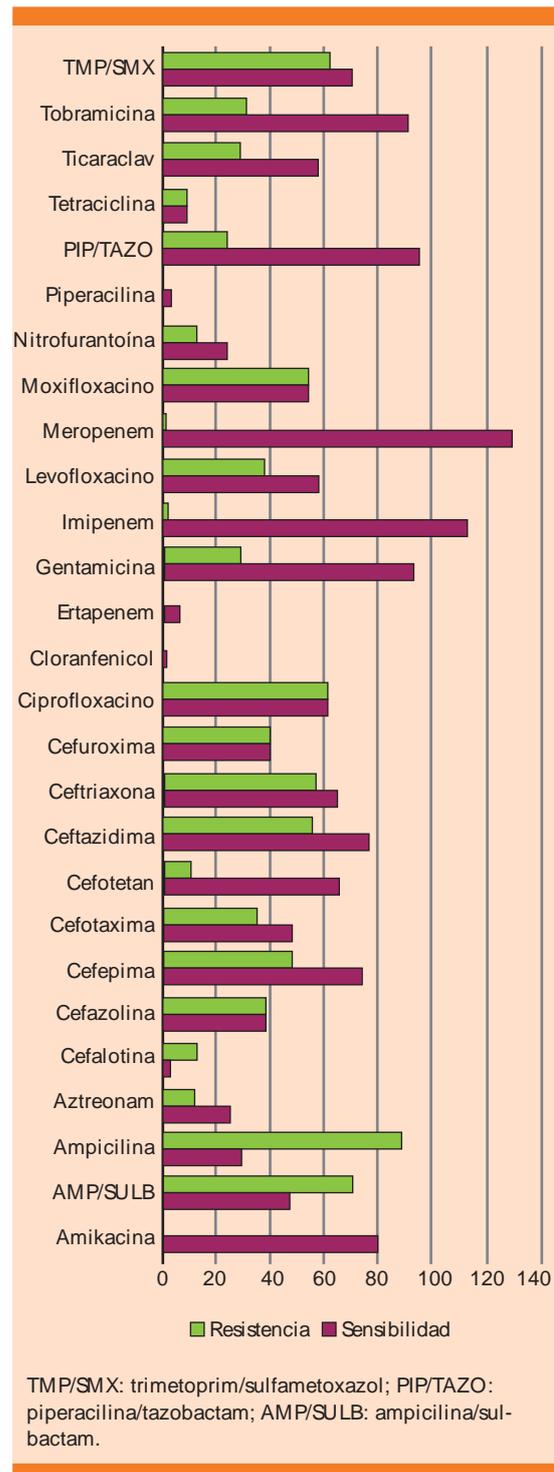
modo contrario, mostraron buena sensibilidad a los carbapenémicos, sobre todo a piperacilina/tazobactam y a amikacina (Figura 2).

En el antibiograma para organismos gram-positivos encontramos gran resistencia a las quinolonas, en primer lugar, de nuevo a ciprofloxacino, posteriormente a levofloxacino y por último a moxifloxacino; otros antibióticos a los que resultaron resistentes fueron: penicilina, ampicilina y eritromicina. De modo contrario, mostraron gran sensibilidad a vancomicina, linezolid y tetraciclina (Figura 3).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se encontró una probabilidad de éxito de obtener un resultado positivo en un hemocultivo de 13%, discretamente mayor al reportado en la bibliografía revisada, en la que el crecimiento de microorganismos es menor a 10%.⁵

En la bibliografía se comenta que el mejor momento para tomar un hemocultivo es 2 horas con 30 minutos antes del pico febril; sin embargo, es muy difícil predecir el momento en el que un



TMP/SMX: trimetoprim/sulfametoxazol; PIP/TAZO: piperacilina/tazobactam; AMP/SULB: ampicilina/sulbactam.

Figura 2. Frecuencia de resistencia de acuerdo con el antibiograma de organismos gramnegativos.

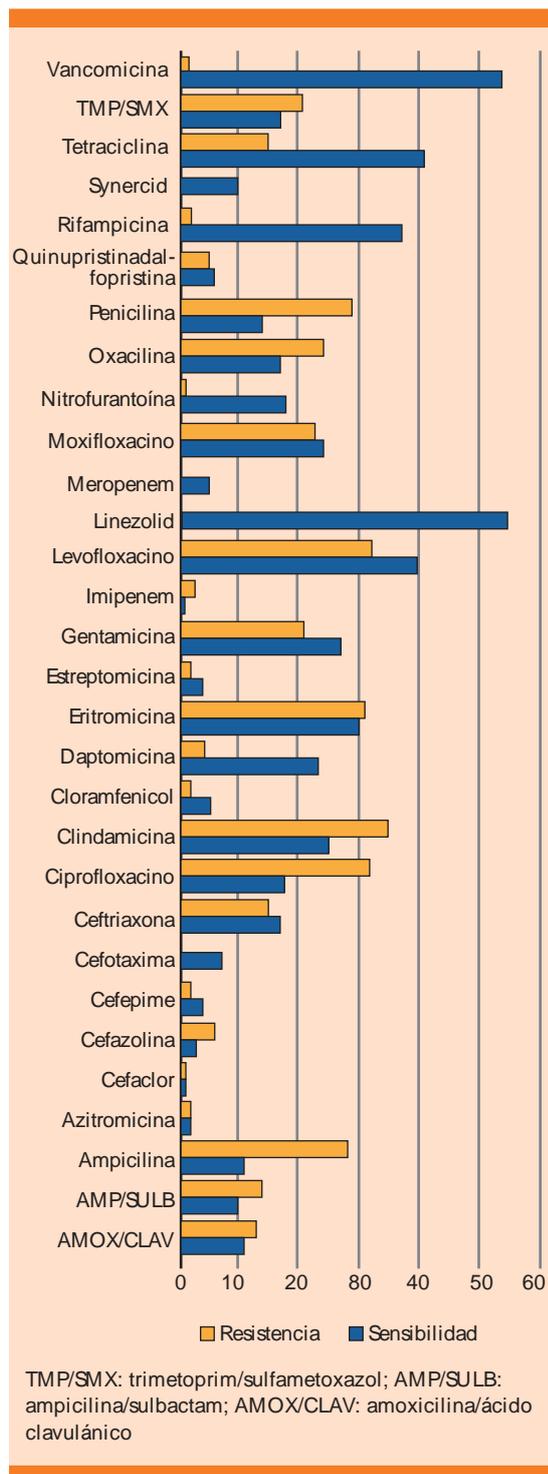


Figura 3. Frecuencia de resistencia de acuerdo con el antibiograma de organismos grampositivos.

paciente tendrá fiebre, por lo que la recomendación es tomar dos hemocultivos en 24 horas, con diferencia de tiempo de 30 a 90 minutos, o al mismo tiempo, si el sitio de punción es diferente, cuando el paciente requiere el inicio del tratamiento antimicrobiano inmediato.¹⁰

En pacientes en los que se toman los hemocultivos en pico febril y ya están en tratamiento antimicrobiano, el porcentaje de resultados positivos es muy bajo, por lo que cuestiona la utilidad en este contexto.¹⁰

En la evidencia recolectada hasta el momento se establece que el hecho de que el paciente tenga fiebre en el momento de la extracción de sangre no es ni más sensible ni más específico para la existencia de bacteriemia.¹¹ El tiempo para la recolección de las muestras de sangre para hemocultivo es de acuerdo con la conveniencia y debe insistirse en la importancia del volumen adecuado para procesar el hemocultivo, de la obtención de un número adecuado de hemocultivos y de usar una técnica aséptica estricta con la finalidad de evitar falsos positivos por contaminación.¹¹

El porcentaje de hemocultivos negativos fue de 87% y el hecho de que los hemocultivos resultaran negativos fue consecuencia de varias circunstancias, entre las que destacan: contaminación, tiempo de recolección inadecuado, volumen sanguíneo insuficiente o por administración de antimicrobianos previa a la toma de la muestra.¹²

Por contaminación entendemos el crecimiento de microorganismos en los hemocultivos que no se encuentran en ese momento en la sangre y por ende no son los responsables del cuadro de sepsis. La tasa estimada de contaminación de hemocultivos es de 0.6 a 6%,¹³ lo que implica no sólo errores en el tratamiento del paciente, sino un incremento en los gastos de la atención médica. Por ello, en la última década se han

determinado tres áreas de enfoque como reto en la disminución de contaminación de hemocultivos: detección de contaminantes, prevención y optimización del uso de hemocultivos.¹³

Las claves para la detección de hemocultivos contaminados son: identificación del microorganismo, número de conjuntos de cultivos positivos, número de botellas positivas de cada conjunto, tiempo de crecimiento, cantidad de crecimiento bacteriano, datos clínicos y de laboratorio y fuente del cultivo.¹³

La identificación del microorganismo es el predictor más importante para saber si se trata de contaminación del hemocultivo o de una bacteremia real. Ciertos microorganismos han demostrado ser contaminantes; los más frecuentes son: especies de *Corynebacterium*, especies de *Bacillus*, *Propionibacterium*, especies de *Micrococcus*, *S. viridans*, enterococos, *C. perfringens* y estafilococo coagulasa negativo, que en ciertas circunstancias pueden ser causantes reales de cuadros de bacteremia; en particular el caso del estafilococo coagulasa negativo, que puede provocar bacteremia incluso en 26% de pacientes con dispositivos protésicos y catéteres venosos centrales.

De acuerdo con las bases de datos, pocos sugieren contaminación, debido a que únicamente tres hemocultivos resultaron positivos para más de un microorganismo y fueron del mismo paciente; los tres hemocultivos resultaron positivos para *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis*. Entre las especies conocidas que pueden ser contaminantes y no la causa real de bacteremia, encontramos cuatro hemocultivos positivos. En pacientes previamente sanos tienen poca relevancia, pero en pacientes inmunodeprimidos deben tener mayor importancia clínica y no deben menospreciarse. Entre ellos están: *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus warneri*, *Enterobacter amnigenus* y *Peptostreptococcus micros*.¹

La mayor parte de las bacteremias son provocadas por un microorganismo, pero de 6 a 21% pueden ser polimicrobianas en pacientes de riesgo alto; por lo que un hemocultivo con crecimiento en más de un microorganismo no siempre se trata de contaminación.¹³

El número de conjunto de hemocultivos positivos también nos ayuda a descartar contaminación; en una bacteremia real, múltiples conjuntos de hemocultivos resultarán positivos y es por esta razón que para incrementar el valor predictivo positivo deben tomarse al menos dos conjuntos de hemocultivos. Otra manera de descartar contaminación es mediante la susceptibilidad antimicrobiana; de tal forma que si la susceptibilidad del microorganismo es idéntica en los diferentes hemocultivos descarta el hecho de que se trate de contaminación.¹³

El tiempo en el que crece un microorganismo mediante técnicas automatizadas debe considerarse por los médicos cuando ocurre en las primeras 12 horas después de la incubación, pues diversos autores han descrito la relación directa que existe entre el tiempo de crecimiento y la carga bacteriana. Esto explicaría por qué los hemocultivos contaminados tienen un crecimiento más lento: de 3 a 5 días.^{9,14}

También debe considerarse el contexto de los pacientes, porque los que recibieron tratamiento antimicrobiano previo a la toma del hemocultivo también tendrán un retraso en el crecimiento, debido a la reducción de la carga bacteriana. Por esto, ningún agente patógeno debe ignorarse.⁹ Cuando el paciente no ha recibido tratamiento antimicrobiano y en el hemocultivo se reporta crecimiento en las primeras 14 horas, sugiere que el foco infeccioso es endovascular.⁹

Desde el decenio de 1990 se ha intentado estandarizar la toma y procesamiento adecuados de los hemocultivos para evitar falsos negativos



o positivos. Entre las recomendaciones del Colegio Americano de Médicos y el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio de Estados Unidos (CLSI) destacan:

Toma de muestra para hemocultivo

Se prefiere toma por venopunción, debido a que está demostrado que tiene mejor valor predictivo positivo, de 73%, en comparación con las muestras por accesos vascular, 63%;¹⁵ además, las muestras arteriales no mejoran el tiempo de diagnóstico y las muestras tomadas por acceso intravascular tienden a reportar tasas elevadas de contaminación.¹⁶ De requerir alguna toma de acceso intravascular, debe compararse con una muestra tomada por venopunción.¹⁷

Cuando el hemocultivo se toma de un acceso vascular y resulta positivo existen tres posibilidades: bacteremia, colonización del catéter o contaminación.¹³ La colonización se refiere a los microorganismos que crecen en la superficie del catéter; esta colonización puede o no progresar a bacteremia e incluso 25% de los accesos vasculares están colonizados de manera habitual por estafilococo coagulasa negativo.¹⁸

El tiempo de recolección de las muestras en apariencia no está relacionado con el aislamiento de los microorganismos, por lo que está autorizada la recolección de múltiples muestras simultáneas o con un corto periodo entre ellas.¹⁹

Deben tomarse, de ser posible, de 2 a 4 conjuntos por venopunción de sitios diferentes, con un volumen mínimo de 20 a 40 mL en adultos, porque está demostrado que un volumen menor de recolección y la toma de varias muestras de un mismo sitio de punción disminuyen la sensibilidad de la prueba y dificultan la interpretación de los resultados.^{17,20-22}

Previo a realizar la toma de muestra por venopunción se requiere adecuada antisepsia; se ha evaluado una gran cantidad de antisépticos para la piel y se ha aprobado el uso de tintura de yodo, yodo povidona, peróxido de cloro, alcohol etílico y clorhexidina.¹⁹ Algunos expertos recomiendan preparar el sitio de punción con alcohol etílico, permitir que se oree y realizar una segunda preparación utilizando tintura de yodo o yodo povidona 10%.²³ Independientemente del antiséptico que se desee usar, es importante considerar el tiempo que requiere para tener el efecto máximo; como ejemplo, la tintura de yodo requiere 30 segundos para su efecto máximo.²⁴

Una vez recolectadas las muestras de hemocultivo, los especímenes deben enviarse al laboratorio lo más pronto posible. Deben permanecer a temperatura ambiente máximo por un par de horas.¹⁹

Técnicas de laboratorio para hemocultivo

En casi todas las instituciones, las muestras para hemocultivo entran a un protocolo de incubación en un dispositivo de vigilancia continua. Existen múltiples marcas, pero trabajan de manera similar; las muestras para hemocultivo son incubadas en un periodo establecido por el usuario y tienen una señal acústica o visual en caso de detectar desarrollo de microorganismos.¹⁷

Previo a la recolección de sangre se recomienda desinfectar con alcohol la tapa de la botella.²⁵ Las botellas contienen una mezcla de medio de cultivo, anticoagulante y, en muchos casos, resinas y mezclas de carbón vegetal con la finalidad de disminuir el efecto de los antimicrobianos y tóxicos. De manera habitual se realizan combinaciones de medios de cultivo para tratar de aislar un gran número de microorganismos; estas combinaciones incluyen fórmulas que cubren microorganismos aerobios y anaerobios; en

casos particulares existen fórmulas para micobacterias y levaduras.¹⁷

La incubación se realiza durante cinco días, tiempo suficiente para el aislamiento de una gran cantidad de patógenos; sin embargo, algunos microorganismos, como *Legionella*, *Brucella*, *Bartonella* o *Nocardia* spp requieren más tiempo de incubación; en particular, las micobacterias spp deben incubarse por cuatro semanas.¹⁷

En el Hospital Ángeles Pedregal de la Ciudad de México se cuenta con un protocolo para la toma de hemocultivos, mismo que puede encontrarse en el *Manual de prevención y control de infecciones. Protocolo para el cuidado del paciente con catéter vascular central*. Cuarta revisión, 2014, que establece dos procedimientos: uno para la toma de hemocultivos por punción periférica y otro para la toma de hemocultivo de acceso vascular.

Toma de muestra periférica con técnica cerrada, utilizando equipo con vacutainer

Los pasos para realizarla son:

- Colocarse cubrebocas y gorro.
- Seleccionar el sitio de venopunción para la toma.
- Lavarse las manos.
- Colocarse los guantes.
- Colocar torniquete con ayuda de otra persona.
- Realizar asepsia de la piel, de preferencia con gluconato de clorhexidina.
- Limpiar el tapón de goma de los frascos con toallitas con alcohol, antes de puncionar y esperar a que seque.
- Insertar la aguja, sin tocar o palpar el sitio de la venopunción, después de la asepsia.

- En adultos, extraer de 8 a 10 mL de sangre y distribuirla en los frascos, previa asepsia del tapón; realizar cambio de aguja para cada frasco. En niños y neonatos extraer 1 a 3 mL por frasco.
- Mezclar suavemente los frascos mediante la técnica de inversión.
- Membretar los frascos con los datos completos del paciente, especificando la hora y que la toma se realizó por punción.
- Colocar un parche en el sitio de punción.
- Retirar el equipo y dejar al paciente en posición cómoda.
- Realizar la disposición final de los residuos.
- Enviar de inmediato la muestra al laboratorio de microbiología. Estas muestras no deben refrigerarse.

Toma de muestra a través de un acceso vascular

Está indicada cuando se sospecha bacteremia relacionada con tratamiento intravascular o cuando no es posible realizar la toma por punción.

Material y equipo

- Cubrebocas, gorro y guantes estériles.
- Jeringas de 3, 5, 10 y 20 cm.
- Agujas de 20x32 G.
- Gasa estériles.
- Solución antiséptica (alcohol, yodo o gluconato de clorhexidina).
- Frascos para hemocultivo.
- Campo estéril.
- Jeringa de 10 mL con agua inyectable.



Técnica

- Colocarse cubrebocas y gorro.
- Lavarse las manos.
- Colocarse los guantes.
- Realizar asepsia antes de acceder a la vía.
- Colocar los campos estériles.
- Extraer la sangre y distribuirla en los frascos, previa asepsia del tapón y cambio de aguja.
- Descontaminar el tapón de goma con alcohol, antes de puncionar y esperar a que seque.
- Realizar cambio de aguja entre la punción de un frasco y otro.
- Lavar el catéter con solución salina.
- Mezclar suavemente los frascos mediante la técnica de inversión.
- Membretar los frascos con los datos completos del paciente, especificando la hora de la toma de catéter central.
- Retirar el material restante y dejar al paciente en posición cómoda.
- Realizar la disposición final de los residuos.
- Enviar de inmediato la muestra al laboratorio de microbiología. Estas muestras no deben refrigerarse.

La técnica abierta (sin vacutainer) no es una buena práctica debido a que incrementa el riesgo de contaminación, además de que aumenta costos al procedimiento, puesto que requiere bata y campos estériles.

Aislamiento, identificación y pruebas de susceptibilidad

Al tornarse un hemocultivo positivo por la técnica usada, el siguiente paso es realizar una tinción de Gram; además se realizan resiembras

que permitan la identificación del microorganismo y la susceptibilidad en las siguientes 24 a 48 horas.¹⁷

Interpretación de hemocultivos positivos

El resultado positivo en un hemocultivo representa, en ciertas ocasiones, un dilema para los médicos debido a que debe correlacionarse con la clínica para intentar determinar si el resultado es secundario a la enfermedad con la que cursa el paciente o constituye un falso positivo por contaminación.

Existen ciertas características que incrementan la validez de nuestros resultados: 1) obtener el mismo microorganismo en dos hemocultivos tomados en dos sitios de venopunción diferentes;¹⁷ 2) desarrollo de microorganismos específicos: estafilococo, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans*. *Corynebacterium* spp y *Propionibacterium* spp siempre representan contaminación.¹⁷

Métodos de identificación rápida y pruebas de susceptibilidad de hemocultivos positivos

Es evidente la importancia que tiene identificar a la brevedad al microorganismo en pacientes en estado crítico, para tomar decisiones en relación con el tratamiento a iniciar. En los sistemas modernos de incubación para la identificación de la mayor parte de microorganismos en hemocultivos positivos, el tiempo promedio es de 12 a 36 horas, a las que se agregan 48 a 72 horas para la identificación bioquímica y susceptibilidad antimicrobiana; de tal manera que el tiempo promedio de identificación es de 3 a 5 días, lo que significa un retraso en el inicio del tratamiento apropiado.¹⁷ Esto ha provocado que se desvíe la atención en búsqueda de nuevas técnicas de identificación más rápida del microorganismo; entre ellos, los métodos

moleculares: ensayos de amplificación de ADN y microarreglos de ADN.

CONCLUSIONES

En el Hospital Ángeles Pedregal de la Ciudad de México, los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron gramnegativos, lo que corrobora la teoría de que esto dependerá de las poblaciones de microorganismos de cada hospital. Por mucho, el microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *Escherichia coli*, con 92 hemocultivos positivos (43%), de los que 35 (16%) fueron organismos resistentes (BLEE). El siguiente aislado con más frecuencia fue *Burkholderia cepacia*, en 13 hemocultivos positivos (6%). También se registraron organismos grampositivos, de los que el más frecuente fue *Staphylococcus*

epidermidis, en 19 hemocultivos (9%), seguido por *Staphylococcus aureus*, en 13 hemocultivos (6%) y posteriormente *Enterococcus faecalis*, encontrado en 10 hemocultivos (5%).

Es relevante la importante resistencia que se mostró a las quinolonas, que son indicadas con mucha frecuencia contra la infección de las vías urinarias, que en la mayor parte de los casos es causada por *Escherichia coli*. Otros tratamientos comúnmente indicados son trimetoprim-sulfametoxazol y ceftriaxona, que también mostraron alta resistencia. Vale la pena considerar lo anterior, en especial en pacientes que no responden al tratamiento y tener en cuenta que mostraron sensibilidad a otros antibióticos, como carbapenémicos, piperacilina-tazobactam y amikacina. En el Cuadro 1 se expone de manera detallada

Cuadro 1. Hemocultivos sensibles (S) y resistentes (R) a los diferentes antibióticos de los microorganismos aislados con más frecuencia (Continúa en la siguiente página)

	<i>E. coli</i> BLEE		<i>Staphylococcus epidermidis</i>		<i>E. coli</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Enterococcus faecalis</i>		<i>Burkholderia cepacia</i>	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
Amikacina		23			34							
Ampsulb	2	33			30	27						1
Ampicilina		35			20	37						1
Aztreonam		3			21	1						
Cefalotina		1			1	8						
Cefazolina	1	22			28	10						
Cefepima	1	34			47	9					1	
Cefotaxima		22			36	2						
Cefotetan	20	2			34	3						
Ceftazidima	1	33			46	11					10	3
Ceftriaxona		35			46	11					1	
Cefuroxima		23			30	9						
Ciprofloxacino	5	30			28	29						1
Ertapenem	1				2							
Gentamicina	18	17			48	9						1
Imipenem	34				51	1						1
Levofloxacino	4	19			21	18					12	



Cuadro 1. Hemocultivos sensibles (S) y resistentes (R) a los diferentes antibióticos de los microorganismos aislados con más frecuencia (Continuación)

	<i>E. coli</i> BLEE		<i>Staphylococcus epidermidis</i>		<i>E. coli</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Enterococcus faecalis</i>		<i>Burkholderia cepacia</i>	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
Meropenem	35				51	1					13	
Moxifloxacino	4	30			30	21						1
Nitrofurantoína	7	4			14	1						1
Piperacilina		3										
Piptazo	21	12			52	4						1
Tetraciclina	1	2			6	4						
Ticraclav	13	9			34	1						11
Tobramicina	15	20			48	8						1
TMP-SMX	6	29			29	28						13
Amoxclav			4	9								
Ampsulb			3	10			4					
Ampicilina				13			4		9			
Azitromicina								4				
Cefazolina				3			2					
Ceftriaxona			4	10								
Ciprofloxacino			2	16			5	7	8	1		
Clindamicina			5	14			8	4		7		
Daptomicina			11	2			4		2			
Eritromicina			5	14			8	4	7	2		
Estreptomicina				1						3		
Gentamicina			5	14			11	1	5			
Imipenem				2								
Levofloxacino			3	14			3	7	8	1		
Linezolid			19				12		9			
Meropenem			1									
Moxifloxacino			7	11			6	5	7			
Nitrofurantoína			4				2		7			
Oxacilina			4	15			10	2				
Penicilina			1	14				6	7			
Rifampicina			18				10	1	1	1		
Tetraciclina			18				9		1	8		
TMP-SMX			3	14			11					
Vancomicina			17	1			11		9			

el número total de hemocultivos sensibles y resistentes a los diferentes antibióticos de los microorganismos aislados más frecuentes.

REFERENCIAS

- Dellinger R, Mitchel L, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical Care Med* 2013;41:580-620.
- Angus DC, van der Poll T. severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013;369:840-851.
- Higgins C. Laboratory diagnosis of sepsis: blood culture and beyond. *Biomed Scientist* 2010:325-327.
- Guzmán A, Sánchez T, De la Barra R. Análisis de la monitorización de cinco indicadores de calidad del hemocultivo en un hospital universitario en Chile 2009-2011. *Rev Chilena Infectol* 2012;29:406-411.
- Laukemann S, Kasper N, Kulkarni P, Steiner D, et al. Can we reduce negative blood cultures with clinical scores and blood markers? Results from an observational cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:1-10.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Principles and procedures for blood cultures. Approved Guidelines. CLSI document M47-A. Clinical Laboratory Standards Institute. Wayne, Pennsylvania: 2007.
- Blanco M, Scandizzo E, González Y et al. Frecuencia de aislamientos microbiológicos en hemocultivos. *RC HC* 2011;10:8-13.
- Munson EL, Diekema DJ, Beekman SE, et al. Detection and treatment of bloodstream infection: laboratory reporting and antimicrobial management. *J Clin Microbiol* 2003;41:495-497.
- Ruiz-Giardin J, Martín-Díaz R, Jaqueti-Aroca J, et al. Diagnosis of bacteremia and growth times. *Int J Infect Dis* 2015;41:6-10.
- Ramírez-Ramírez F, De León-Peguero N, Esqueda-Godoy R y col. Utilidad de hemocultivos tomados en pico febril y bajo antibioticoterapia en pacientes hospitalizados del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara. *Revista Médica MD* 2010;1:5-10.
- Riedel S, Bourbeau P, Swartz B, et al. Timing of specimen collection for blood cultures from febrile patients with bacteremia. *J Clin Microbiol* 2008;46:1381-1385.
- Lloyd M, Jarvis WR, Hsueh P. Guidelines on blood cultures. *J Microbiol Immunol Infect* 2010;43:347-349.
- Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rec* 2006;19:788-802.
- Saito T, Senda K, Takakura S, et al. Detection of bacteria and fungi in Bact/Alert standard blood-culture bottles. *J Infect Chemother* 2003;9:227-232.
- DesJardin JA, Falagas ME, Ruthazer R, et al. Clinical utility of blood cultures drawn from indwelling central venous catheters in hospitalized patients with cancer. *Ann Intern Med* 1999;131:641-647.
- Bryant JK, Strand CL. Reliability of blood cultures collected from intravascular catheter *versus* venipuncture. *Am J Clin Pathol* 1987;88:113-116.
- Kirn TJ, Weinstein MP. Update on blood cultures: how to obtain, process, report and interpret. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:513-520.
- Taconelli E, Tumbarello M, Pittiruti M, et al. Central venous catheter-related sepsis in a cohort of 366 hospitalised patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:203-209.
- Wilson M. Clinical and Laboratory Standards Institute. Principles and procedures for blood cultures: Approved guideline. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2007.
- Ilstrup D, Washington II K. The importance of volume of blood cultured in the detection of bacteremia and fungemia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1983;1:107-110.
- Lee A, Mirrett S, Reller L, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: How many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 2007;45:3546-3548.
- Dargere S, Parienti J, Roupie E et al. Unique blood culture for diagnosis of bloodstream infections in emergency departments: a prospective multicenter study. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:921-927.
- Chandrasekar P, Brown W. Clinical issues of blood cultures. *Arch Intern Med* 1994;154:841-849.
- Weinstein MP. Blood culture contamination: persisting problems and partial progress. *J Clin Microbiol* 2001;35:563-565.
- Ernst DJ. Controlling blood-culture contaminations rates. *Med Lab Obs* 2004;36:14-18.



Asociación de insuficiencia renal aguda con mortalidad y complicaciones en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática

Castro-Serna D¹, Hernández-Sánchez M¹, Zamora-Cervantes L¹, Santamaría-Rodela T², López-Hernández MA²

Resumen

ANTECEDENTES: la insuficiencia renal aguda es una de las complicaciones más severas de la cirrosis y conlleva un pronóstico ominoso. Los estudios que han utilizado definiciones más actuales de daño renal agudo, como AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) o RIFLE (*The Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage kidney disease criteria*) se enfocan en pacientes admitidos en unidades de cuidados intensivos y no pueden generalizarse a otros pacientes hospitalizados. El Club Internacional de Ascitis (ICA por sus siglas en inglés) recientemente adoptó una definición dinámica de insuficiencia renal crónica en pacientes con cirrosis, definiéndola como el incremento de la creatinina sérica mayor o igual de 0.3 mg/dL en las últimas 48 horas o un incremento de más de 50% de la creatinina basal conocida ocurrida en los últimos siete días, estadiándose de acuerdo con los incrementos de la creatinina.

OBJETIVO: evaluar la repercusión de la severidad de la insuficiencia renal aguda de acuerdo con la clasificación del Club Internacional de Ascitis en la mortalidad de los pacientes con cirrosis hepática hospitalizados, así como conocer los principales desencadenantes de insuficiencia renal aguda en pacientes con cirrosis hepática hospitalizados, los patrones de recuperación o progresión de la misma.

PACIENTES Y MÉTODO: estudio transversal, observacional, no aleatorizado y multicéntrico, en el que se utilizó la definición de insuficiencia renal aguda propuesta por el Club Internacional de Ascitis. Los pacientes se capturaron en un lapso de cuatro meses, del 1 de abril al 31 de julio de 2015, en el Hospital General Ticomán y en el Hospital General de Ecatepec; se solicitó consentimiento informado de los pacientes o en caso pertinente, del familiar responsable del mismo. Se excluyeron los pacientes menores de 18 años, sujetos con insuficiencia hepática aguda y los pacientes con enfermedad renal crónica.

RESULTADOS: se incluyeron 45 pacientes con cirrosis hepática, de los que 36 eran hombres, con edad promedio de 46.2 años. La causa de la cirrosis hepática fue por alcohol en 40 pacientes (89%), viral en 3 (7%) y mixta en 2 (4%); la estadiación de insuficiencia renal aguda inicial fue: estadio 1: 36 (80%), estadio 2: 8 (18%) y estadio 3: 1 (2%). Ocurrieron siete defunciones (15.5%); de éstas, todos los pacientes estaban en la categoría C de la clasificación Child-Pugh, con insuficiencia renal aguda en estadio inicial 1; en 6 (13%) pacientes con progresión a estadio 3 y en estadio inicial 2; en 1 (2%) paciente con progresión a estadio 3. La severidad de la cirrosis en la escala MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) fue de 31.07±8.44 puntos en los pacientes que fallecieron *versus* 22.98±9.64 puntos (p=1.21) en los

¹ Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

² Hospital General de Ecatepec Dr. José María Rodríguez, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios.

Recibido: 23 de septiembre 2016

Aceptado: noviembre 2016

Correspondencia

Dr. Marco Antonio López Hernández
niklaus2003@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Castro-Serna D, Hernández-Sánchez M, Zamora-Cervantes L, Santamaría-Rodela T, López-Hernández MA. Asociación de insuficiencia renal aguda con mortalidad y complicaciones en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática. Med Int Méx. 2017 ene;33(1):41-47.

supervivientes. El puntaje de Child-Pugh en el grupo de pacientes fallecidos fue de 14.29 ± 0.9 vs 0.29 ± 2.31 en los supervivientes ($p=0.001$).

CONCLUSIONES: la mortalidad en pacientes con cirrosis hepática e insuficiencia renal aguda fue más frecuente en pacientes con progresión al estadio de insuficiencia renal aguda y en sujetos con mayor severidad de la cirrosis hepática, valorada por Child-Pugh o por la escala MELD. Se requieren estudios de cohorte en nuestra población para validar la reciente clasificación del Club Internacional de Ascitis de la insuficiencia renal aguda en cirrosis y para determinar los factores asociados con incremento en la mortalidad en este grupo de pacientes.

PALABRAS CLAVE: insuficiencia renal aguda, cirrosis hepática, clasificación de la insuficiencia renal aguda.

Med Int Méx. 2017 January;33(1):41-47.

Association of acute renal failure with mortality and complications in hospitalized patients with liver cirrhosis.

Castro-Serna D¹, Hernández-Sánchez M¹, Zamora-Cervantes L¹, Santamaría-Rodela T², López-Hernández MA²

Abstract

BACKGROUND: Acute renal failure is one of the most severe complications of cirrhosis and entails a bad prognosis. The studies that had used most current definitions of acute kidney injury such as AKIN (Acute Kidney Injury Network) or RIFLE (The Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage kidney disease criteria) has focused in patients admitted to the critical care units, and thus they can not be generalized to other hospitalized patients. Recently, the International Club of Ascites (ICA) adopted a dynamic definition of acute kidney failure in patient with cirrhosis, defined like increase of the creatinine level ≥ 0.3 mg/dL in the last 48 h; or a increase $\geq 50\%$ from the basal creatinine in the last seven days, staged according the increase of creatinine.

OBJECTIVES: To evaluate the impact of acute kidney injury severity according to the classification of the International Club of Ascites in the mortality of hospitalized patients with liver cirrhosis. To know the main triggers of acute kidney failure in hospitalized patients with liver cirrhosis, and to know the patterns of recovery and progression of renal failure.

PATIENTS AND METHOD: A transversal, observational, no-randomized multicentric study designed. We used the definition of acute kidney failure proposed for the ICA. Patients were included from the



General Hospital Ticoman and the General Hospital of Ecatepec in Mexico, in a four-month-period, from 1st April to 31st July of 2015; informed consent was obtained from the patients or in the pertinent case from the responsible familiar. Patients with less than 18 years old, with acute liver failure or chronic renal failure were excluded.

RESULTS: They were included 45 patients with liver cirrhosis, 36 men, with a mean age of 46.2 years old. The etiology of the liver cirrhosis was alcohol in 40 patients (89%), viral in 3 (7%) and mixed in 2 (4%). The stage of acute liver failure was stage 1: 36 (80%), stage 2: 8 (18%) and stage 3: 1 (2%). Seven deaths occurred (15.5%), from there all the patients were classified in the C stage of the Child-Pugh Classification; death occurred with acute renal failure in initial stage 1; in 6 (13%) with progression to the stage 3 and in initial stage 2 in 1 (2%) with progression to stage 3. The severity of cirrhosis accord to the MELD classification was 31.07 ± 8.44 points in the mortality cases, compared with 22.9 ± 9.64 points ($p=1.21$) in the survivals. Child-Pugh score in the cases of death was $14.29 \pm .9$ vs 0.29 ± 2.31 in survivals ($p=0.001$).

CONCLUSION: Mortality in patients with liver cirrhosis and acute kidney failure was more frequent in patients with progression of the acute kidney failure, and in those with a more severe liver damage in the MELD or Child-Pugh scores. There are necessary cohort studies for the validation of the recent classification of the International Club of Ascites for Acute kidney failure in cirrhosis, and to determine the factors associated to the increase of mortality in this group of patients.

KEYWORDS: acute kidney disease; liver cirrhosis; acute kidney failure classification

¹ Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

² Hospital General de Ecatepec Dr. José María Rodríguez, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios.

Correspondence

Dr. Marco Antonio López Hernández
niklaus2003@yahoo.com.mx

ANTECEDENTES

La insuficiencia renal aguda es una de las complicaciones más severas de la cirrosis y conlleva un pronóstico ominoso.¹ La evolución de la insuficiencia renal aguda a menudo está asociada con las complicaciones de la cirrosis hepática, como sangrado variceal, peritonitis bacteriana espontánea y ocurre en 19% de los pacientes hospitalizados con cirrosis.²

El reconocimiento del daño general asociado con insuficiencia renal aguda en cirrosis recientemente llevó a la incorporación de la creatinina sérica como una de las tres variables del modelo de enfermedad hepática en estadio terminal, MELD

(Model for End-Stage Liver Disease). Este modelo ha demostrado gran éxito en la predicción de la mortalidad a tres meses y se utiliza para determinar la prioridad de trasplante hepático.³⁻⁸

Aunque el reconocimiento de la importancia de la insuficiencia renal aguda en el pronóstico de pacientes con cirrosis ha sido un gran avance, los estudios que permiten cuantificar el daño atribuible a la insuficiencia renal son limitados. De manera significativa, los estudios acerca de insuficiencia renal aguda en cirrosis carecen de estandarización en la definición de la insuficiencia renal aguda.⁹⁻¹²

Los estudios que han usado definiciones más actuales de daño renal agudo, como AKIN

(*Acute Kidney Injury Network*) o RIFLE (*The Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage kidney disease criteria*) se han enfocado en pacientes admitidos en unidades de cuidados intensivos; por lo que no pueden generalizarse a otros pacientes hospitalizados.^{13,14}

El Club Internacional de Ascitis recientemente adoptó una definición dinámica de insuficiencia renal crónica en pacientes con cirrosis, definiéndola como el incremento de la creatinina sérica igual o mayor de 0.3 mg/dL en las últimas 48 horas; o incremento de más de 50% de la creatinina basal conocida, ocurrida en los últimos siete días, estadificándose de acuerdo con los incrementos de la creatinina.¹⁵

El reconocimiento y tratamiento temprano de la insuficiencia renal aguda en pacientes con cirrosis hepática puede contribuir a mejorar la evolución de este grupo de pacientes. En nuestro medio, no se conoce la mortalidad asociada con insuficiencia renal aguda, de acuerdo con los nuevos criterios de diagnóstico y clasificación del Club Internacional de Ascitis.

El objetivo de nuestro estudio es evaluar la repercusión de la severidad de la insuficiencia renal aguda de acuerdo con la clasificación del Club Internacional de Ascitis en la mortalidad de los pacientes hospitalizados con cirrosis hepática; además de conocer los principales desencadenantes de insuficiencia renal aguda en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática, los patrones de recuperación o la progresión de la misma.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio de cohorte, prospectivo, observacional y multicéntrico, en el que se incluyeron todos los pacientes con cirrosis hepática, independientemente de su causa, hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Ticomán, en la Ciudad de México, y en el Hospital

General de Ecatepec, en el Estado de México, del 1 de abril al 31 de julio de 2015, donde se aprobó su participación por el comité de ética e investigación correspondiente. Los pacientes contaban con todos los criterios de inclusión y aceptaron participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado, ya sea por ellos mismos o por la persona responsable, en el caso de que el paciente estuviera imposibilitado para ello.

Población de estudio: pacientes ingresados a hospitalización del servicio de Medicina Interna de los centros de salud mencionados, con diagnóstico de cirrosis hepática, independientemente de la causa de internamiento.

Criterios de inclusión: pacientes con insuficiencia hepática crónica, documentada por hallazgos clínicos característicos, ultrasonografía hepática y determinaciones de estudios de laboratorio.

Criterios de exclusión: pacientes menores de 18 años, con insuficiencia hepática aguda, con tratamiento sustitutivo de la función renal de manera previa, con trasplante previo de hígado o de riñón, con embarazo o con expectativa de supervivencia menor a 72 horas.

Variables independientes

Cirrosis: diagnóstico de la enfermedad obtenido de los registros médicos, que pudo estar basado en biopsia, cuando fue disponible, o en la combinación de hallazgos clínicos, bioquímicos, ultrasonográficos y endoscópicos.

Insuficiencia renal aguda: incremento de la creatinina sérica de más de 0.3 mg/dL o incremento de la creatinina basal de 0.5 a 2 veces, en un lapso de 48 horas.

Creatinina basal: definida como la medición más reciente de creatinina sérica previa a la hospitali-



zación; cuando no se dispuso de valores previos de creatinina sérica, la creatinina determinada al ingreso del paciente se consideró la basal.

Otras variables

Filtrado glomerular: determinado mediante la fórmula CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*), usando el valor de la creatinina basal.

Peritonitis bacteriana espontánea: definida como el conteo de leucocitos polimorfonucleares ≥ 250 células/mm³ en el líquido de ascitis.

Encefalopatía hepática: determinada por diagnóstico clínico reflejado en el expediente de los pacientes.

Severidad de la enfermedad hepática crónica: determinada por las escalas de Child-Pugh y MELD al ingreso de los pacientes.

Neumonía: documentada por datos radiológicos y clínicos compatibles.

Se determinaron las concentraciones de creatinina sérica al ingreso de todos los pacientes con cirrosis, hospitalizados en el servicio de Medicina Interna, lo que se consideró concentración basal. En caso de existir determinaciones de creatinina sérica previas a la hospitalización del paciente, se consideraron concentraciones basales si estaban determinadas en los últimos tres meses. De no existir determinaciones previas de creatinina sérica, se consideró el valor de creatinina obtenido al ingreso. Todos los pacientes se estadificaron de acuerdo con la insuficiencia renal, según los criterios del Club Internacional de Ascitis, como se muestra en el Cuadro 1.

Se determinó daño estructural renal mediante ultrasonografía, existencia de proteinuria mayor de 500 mg/día o más de 50 eritrocitos por

Cuadro 1. Clasificación de la insuficiencia renal aguda en pacientes con cirrosis del Club Internacional de Ascitis

Etapa 1
Incremento de creatinina sérica de más de 0.3 mg/dL o incremento de la creatinina 0.5 a 2 veces la basal
Etapa 2
Incremento de creatinina sérica 2 a 3 veces la basal
Etapa 3
Incremento de la creatinina sérica mayor de tres veces la basal o mayor de 4 mg/dL con incremento agudo mayor de 0.3 mg/dL, o inicio de la terapia de sustitución de la función renal

campo de alto poder. También se determinó la existencia de síndrome hepatorenal tipo 1, en etapas 2 y 3, de acuerdo con los criterios del Club Internacional de Ascitis:

Criterios de síndrome hepatorenal: diagnósticos de cirrosis y ascitis y de insuficiencia renal aguda, ausencia de respuesta luego de dos días consecutivos del retiro de diuréticos y expansión del volumen plasmático con albúmina a dosis de 1g/kg, ausencia de estado de choque, de administración de fármacos nefrotóxicos, de signos macroscópicos de daño renal, así como ausencia de proteinuria (>500 mg/día), de microhematuria (>50 células rojas por campo) y hallazgos normales en la ultrasonografía renal.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresan en porcentajes y se compararon mediante χ^2 y prueba exacta de Fisher. Las variables continuas con distribución normal o cuasi normal se reportaron en promedios con desviación estándar y se compararon con prueba t de Student. Un valor de $p < 0.05$ se consideró significativo en todas las pruebas.

RESULTADOS

Se incluyeron 45 pacientes con cirrosis hepática, de los que 36 eran hombres, con edad promedio de 46.2 años. La causa de la cirrosis hepática

fue por alcohol en 40 pacientes (89%), viral en 3 (7%) y mixta en 2 (4%, Figura 1). La estadificación de insuficiencia renal aguda inicial fue estadio 1: 36 pacientes (80%), estadio 2: 8 (18%) y estadio 3: 1 paciente (2%, Figura 2).

De acuerdo con la clasificación de Child-Pugh, se reportaron en estadio A, 2 pacientes (4%), en estadio B, 12 sujetos (26.5%) y en estadio C, 31 pacientes (69%). Distribuidos de acuerdo con la severidad de la cirrosis, se reportaron en estadio A: en etapa 1, 2 pacientes (4%), sin sujetos en etapas 2 y 3; en estadio B: en etapa 1, 10 pacientes (22%); en etapa 2, 2 sujetos (4%), sin reportarse pacientes en etapa 3; y en estadio C: en etapa 1, 24 pacientes (53%); en etapa 2, 6 sujetos (13%) y en etapa 3, 1 paciente (2%). Cuadro 2

Ocurrió progresión de la insuficiencia renal en 36 pacientes: de estadio 1 al 2 en 10 sujetos (28%); del estadio 1 al 3 en 18 pacientes (50%) y del estadio 2 al 3 en 8 sujetos (22%). Ocurrieron siete defunciones (15.5%) y de éstas,

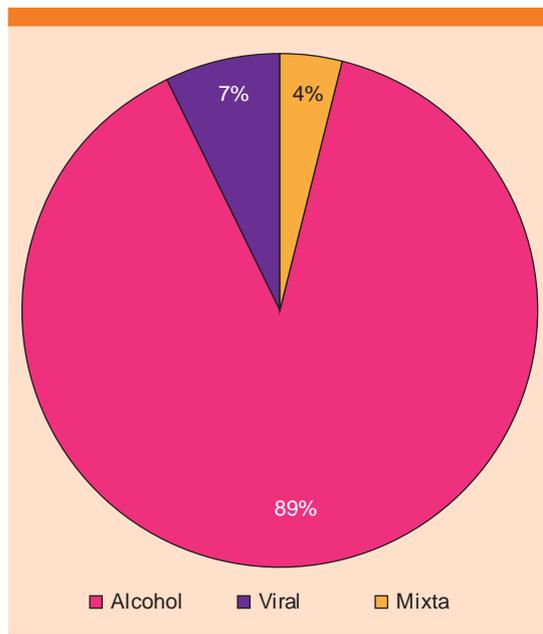


Figura 1. Causa de la cirrosis hepática.

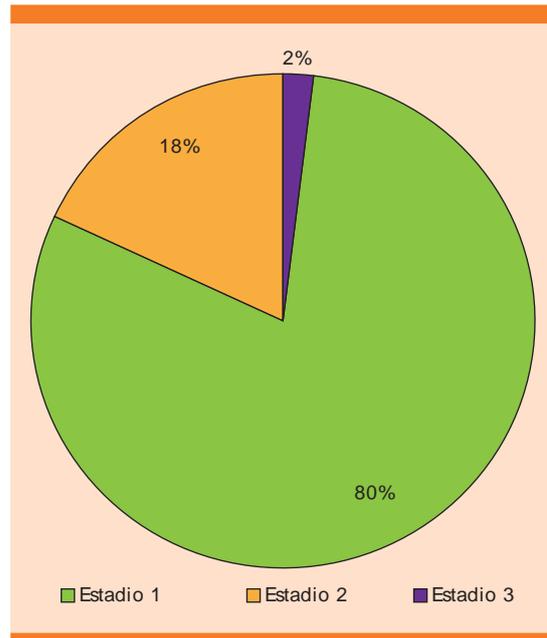


Figura 2. Estadio inicial de la insuficiencia renal aguda.

Cuadro 2. Estadío de la insuficiencia renal aguda de acuerdo con la severidad de la cirrosis hepática

Severidad de la cirrosis	Estadio de la insuficiencia renal aguda		
	E1	E2	E3
Child-Pugh A	2 (4%)	0	0
B	10 (22%)	2 (4%)	
C	24 (53%)	6 (13%)	1 (2%)
Total	36 (80%)	8 (18%)	1 (2%)

todos los pacientes estaban en la categoría C de Child-Pugh, con insuficiencia renal aguda en estadio inicial 1; en 6 (13%) pacientes, con progresión a estadio 3 y en estadio inicial 2; en 1 (2%) paciente con progresión a estadio 3. En la progresión del estadio de la insuficiencia renal aguda, la severidad de la cirrosis por escala MELD fue de 31.07 ± 8.44 puntos en los pacientes que fallecieron versus 22.98 ± 9.64 puntos ($p=1.21$) en los supervivientes. El puntaje de Child-Pugh en el grupo de pacientes

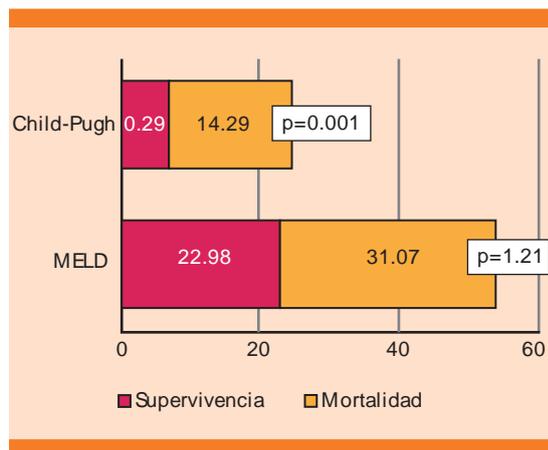


Figura 3. Mortalidad de acuerdo con la severidad de la cirrosis.

fallecidos fue de 14.29 ± 0.9 vs 0.29 ± 2.31 en los supervivientes ($p=0.001$). Figura 3.

CONCLUSIONES

La mortalidad en pacientes con cirrosis hepática que tienen insuficiencia renal aguda fue más frecuente en los sujetos que tenían progresión del estadio de la insuficiencia renal aguda y en los pacientes con mayor severidad de cirrosis hepática, valorada por las escalas Child-Pugh y MELD. La severidad de la cirrosis hepática por clasificación de Child-Pugh se asoció de manera significativa, desde el punto de vista estadístico, con mayor mortalidad en los pacientes con insuficiencia renal aguda, no así la estadificación del daño hepático por la escala MELD. Se requieren estudios de cohorte en nuestra población para validar la reciente clasificación del Club Internacional de Ascitis y para determinar los factores asociados con el incremento de la mortalidad en este grupo de pacientes.

REFERENCIAS

1. Du Cheyron D, Boucher B, Perienti JJ, Ramakers M, Charbonneau P. The attributable mortality of acute renal failure

in critically ill patients with liver cirrhosis. *Intensive Care Med* 2005;31:1693-1699.

2. García-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:2064-2077.
3. Al Sibae MR, Cappell MS. Accuracy of the MELD scores in predicting mortality in decompensated cirrhosis from variceal bleeding, hepatorenal syndrome, alcoholic hepatitis or acute liver failure as well as mortality after non-transplant surgery or TIPS. *Dig Dis Sci* 2001;56:977-987.
4. Gonwa TA. Combined kidney liver transplant in the MELD era: where are we going? *Liver Transpl* 2005;11:1022-1025.
5. Pawarode A, Fine DM, Thuluvath PJ. Independent risk factors and natural history of renal dysfunction in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2003;9:741-747.
6. 2000 Annual Report of the U.S. Scientific Registry for Transplant Recipients and the Organ Procurement and Transplantation Network: transplant data 1990-1999. Rockville: Department of Health and Human Services, 2000.
7. Pham PT, Pham PC, Wilkinson AH. Renal function outcomes following liver transplantation and combined liver-kidney transplantation. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:507-514.
8. Machicao VI, Srinivas TR, Hemming AW, et al. Impact of implementation of the MELD scoring system on the prevalence and incidence of chronic renal disease following liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:754-761.
9. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology* 1996;23:164-176.
10. Chen YC, Tasi MH, Ho YP, Hsu CW, et al. Comparison of the severity of illness scoring systems for critically ill cirrhotic patients with renal failure. *Clin Nephrol* 2004;61:111-118.
11. Fang TJ, Tsai MH, Tian YC, Jenq CC, et al. Outcome predictors and new score for critical ill cirrhotic patients with acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1961-1969.
12. Cárdenas A, Ginès P, Uriz J, Besa X, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and short-term prognosis. *Hepatology* 2001;34:671-176.
13. Jenq CC, Tsai MH, Tian YC, Lin CY, et al. RIFLE classification can predict short-term prognosis in critically ill cirrhotic patients. *Intensive Care Med* 2007;33:1921-1930.
14. Cholongitas E, Calvaruso V, Senzolo M, Patch D, et al. RIFLE classification as predictive factor of mortality patients with cirrhosis admitted to intensive care unit. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1639-1647.
15. Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015;62:968-974.



Fiebre en el paciente críticamente enfermo: ¿tratar o no tratar?

Sánchez-Díaz JS,¹ Martínez-Rodríguez EA,⁴ Peniche-Moguel G,² Huanca-Pacaje JM,¹ López-Guzmán C,¹ Calyeca-Sánchez MV³

Resumen

La fiebre es un signo común en la unidad de cuidados intensivos; implica el reto de descubrir su causa, por lo general refleja la existencia de infección, aunque puede tener origen no infeccioso o estar condicionada por síndromes de hipertermia. La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés) y el Colegio Americano de Medicina en Cuidados Críticos definen la fiebre en pacientes críticamente enfermos como la temperatura igual o mayor a 38.3°C. La fiebre es una reacción fisiológica compleja de alguna enfermedad, mediada por el incremento de las citocinas y la generación de reactantes de fase aguda. Existen diferentes métodos para medir la temperatura y los médicos debemos saber el grado de precisión y las limitaciones de cada uno de ellos. En la unidad de cuidados intensivos, la temperatura corporal puede medirse mediante diversas técnicas, entre las que el catéter en la arteria pulmonar se considera el patrón de referencia. La fiebre en los pacientes críticamente enfermos puede clasificarse en tres categorías principales: síndromes de hipertermia, origen infeccioso y no infeccioso. Un episodio de temperatura mayor o igual a 38.3°C debe evaluarse. La historia clínica, el examen físico y las características de la fiebre (magnitud, duración, frecuencia y su relación con intervenciones diagnósticas o terapéuticas) son imprescindibles. Existe controversia en relación con el tratamiento de la fiebre; la evidencia actual le otorga un papel dual y opuesto, beneficios y perjuicios, de acuerdo con cada situación.

PALABRAS CLAVE: fiebre, unidad de cuidados intensivos, origen infeccioso, origen no infeccioso, tratamiento.

Med Int Méx. 2017 January;33(1):48-60.

Fever in critically ill patient: To treat or not to treat?

Sánchez-Díaz JS,¹ Martínez-Rodríguez EA,⁴ Peniche-Moguel G,² Huanca-Pacaje JM,¹ López-Guzmán C,¹ Calyeca-Sánchez MV³

Abstract

Fever is a common sign in the intensive care unit, this involves the challenge of discovering its cause, usually reflects the presence of infection, but may have no infectious origin or be conditioned by hyperthermia syndromes. The Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American College of Critical Care Medicine define fever

¹ Médico adscrito, Departamento de Medicina Crítica.

² Residente de segundo año de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

³ Jefe del servicio de Medicina Crítica.

Departamento de Medicina Crítica, Centro Médico Nacional Adolfo Ruíz Cortines, Hospital de Especialidades Núm. 14, Unidad Médica de Alta Especialidad Núm. 189, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz.

⁴ Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana, campus Veracruz.

Recibido: 20 de junio 2016

Aceptado: octubre 2016

Correspondencia

Dr. Jesús Salvador Sánchez Díaz
drsalvadorsanchezdiaz@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Sánchez-Díaz JS, Martínez-Rodríguez EA, Peniche-Moguel G, Huanca-Pacaje JM y col. Fiebre en el paciente críticamente enfermo: ¿tratar o no tratar? Med Int Méx. 2017 ene;33(1):48-60.



in critically ill patients as temperature equal or greater than 38.3°C. Fever is a complex physiological reaction to a disease mediated increase of cytokines and generation of acute phase reactants. There are different methods to measure temperature; physicians should know the degree of accuracy and limitations of each. In the intensive care unit body temperature can be measured using different techniques among which the catheter in the pulmonary artery is considered the gold standard. Fever in critically ill patients can be classified into three main categories: hyperthermia syndromes, infectious origin and non-infectious. An episode of greater than or equal to 38.3°C temperature should be evaluated. The clinical history, physical examination and characteristics of fever (magnitude, duration, frequency and its relation to diagnostic or therapeutic interventions) are essential. There is controversy regarding the treatment of fever, current evidence gives a dual and opposite, benefits and harms, role depending on the situation.

KEYWORDS: fever; intensive care unit; infectious; non-infectious origin; treatment

¹ Médico adscrito, Departamento de Medicina Crítica.

² Residente de segundo año de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

³ Jefe de servicio de Medicina Crítica, Departamento de Medicina Crítica, Centro Médico Nacional Adolfo Ruiz Cortines, Hospital de Especialidades Núm. 14, Unidad Médica de Alta Especialidad Núm. 189, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz.

⁴ Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana, campus Veracruz.

Correspondence

Dr. Jesús Salvador Sánchez Díaz
 drsalvadorsanchezdiaz@gmail.com

ANTECEDENTES

La fiebre es reconocida como una característica distintiva de las enfermedades desde hace más de 5,000 años. John Davy, médico británico, probablemente fue el primero en registrar la temperatura en individuos sanos (1816-1818). Antoine Becquere, físico francés, confirmó, en 1835, con la ayuda de un pirómetro, el intervalo de temperatura normal en personas sanas.¹ La fiebre es un signo común en la unidad de cuidados intensivos e implica el reto de descubrir la causa que la origina; por lo general refleja la existencia de infección, aunque puede tener origen no infeccioso o estar condicionada por síndromes de hipertermia. El 50% de los pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos padecerá fiebre y de éstos, sólo la mitad es de origen infeccioso. La fiebre puede relacionarse con resultados positivos o adversos, de acuerdo con el contexto del paciente y la población en la que ésta aparezca; en esto último nos basamos para el control de la misma. Investigar el origen de la fiebre incluye un

mayor número de estudios diagnósticos, lo que genera mayores costos, más tiempo y más riesgos para el paciente. Existen argumentos a favor y en contra del control de la fiebre con tratamiento antipirético o con enfriamiento externo. En esta revisión examinaremos la justificación a favor y en contra de tratar la fiebre en los diferentes grupos de pacientes.² El objetivo de este trabajo es reconocer las causas que condicionan fiebre en el paciente críticamente enfermo y, con base en esto, diferenciar a los pacientes que ameriten o no recibir tratamiento.

MÉTODO

Se realizó una revisión a través de las bases electrónicas PubMed, OvidSP, ScienceDirect. En la búsqueda avanzada se utilizaron los términos fiebre, fiebre en la unidad de cuidados intensivos, fiebre en el paciente críticamente enfermo, tratamiento de la fiebre, incluidos en el título, el resumen o en las palabras clave, hasta diciembre de 2015. Se incluyeron artículos de

acuerdo con el título y resumen, de manera que se clasificaron por temas considerados relevantes para los autores y su posterior revisión minuciosa de antecedentes, fisiología, fisiopatología, consecuencias, divergencias, enfoque clínico (de acuerdo con los diferentes autores), diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

Definición

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés) y el Colegio Americano de Medicina en Cuidados Críticos definen la fiebre en pacientes críticamente enfermos como la temperatura igual o mayor a 38.3°C. La fiebre puede ser clasificada en alta y prolongada, que se define como temperatura mayor o igual a 39.5°C, y cualquier fiebre de duración igual o mayor a cinco días, lo que implicará investigar la causa. Temperaturas menores de 36°C sin causa conocida también deben investigarse. Se considera que 37°C es la temperatura corporal normal. Existen variaciones normales de aproximadamente 0.5 a 1°C en las personas, de acuerdo con la hora del día, con disminución por la mañana y un pico por la tarde; siempre debemos considerar una causa ambiental obvia. Al tomar en cuenta lo anterior, en la bibliografía existen múltiples definiciones de fiebre. Algunos pacientes merecen consideración especial, debido a su incapacidad para manifestar una respuesta febril normal; estos pacientes son los inmunodeprimidos y los ancianos. Hipertermia y fiebre son conceptos difíciles de diferenciar en la cabecera del paciente. La hipertermia puede estar asociada con daño hipotalámico directo, afecta el ciclo circadiano y se caracteriza por temperatura muy elevada, constante y con escasa respuesta a los antipiréticos.²⁻⁵

Fisiopatología

La fiebre está definida por Plaisance y Mackowiak como la reacción fisiológica compleja de alguna

enfermedad, mediada por el aumento de las citocinas y la generación de reactantes de fase aguda. Esta respuesta es común encontrarla ante estímulos exógenos, como infección, inflamación, traumatismos, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad vascular oclusiva, medicamentos, entre otros. También se estimula en forma de cascada la producción de células monocíticas que liberan pirógenos endógenos (interleucina 1, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 6, interleucina 8 e interferón gamma); éstos se unen a receptores específicos, localizados en la región preóptica del hipotálamo anterior; en este sitio, la barrera hematoencefálica actúa como una válvula que permite la entrada hacia el cerebro de estas proteínas. Una vez que ingresaron, estos pirógenos se ponen en contacto con las neuronas, lo que resulta en la producción de metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandina E2 y tromboxano A2) en el endotelio de la barrera hematoencefálica. El cerebro responde enviando señales a través del sistema motor espinal-supraespinal o por todo el sistema nervioso simpático, activa mecanismos efectores que obligan a la generación de calor y al incremento de la temperatura corporal central con el fin de alcanzar un nuevo umbral de regulación termostática. Los metabolitos activos del ácido araquidónico actúan como sustrato para la vía de la ciclooxigenasa 2, que eleva las concentraciones de prostaglandinas, disminuye la sensibilidad en las neuronas para el disparo de la regulación termostática e incrementa la producción de calor corporal. Como medida de compensación se liberan citocinas endógenas antipiréticas (interleucina 10, hormona antidiurética, hormona estimulante de melanocitos α y glucocorticoides) para limitar la magnitud y duración de la fiebre. La interacción entre pirógenos y antipirógenos será la responsable de la duración de la fiebre (Figura 1).⁶⁻⁹

Medición

Existen diferentes métodos para medir la temperatura y los médicos debemos saber el grado

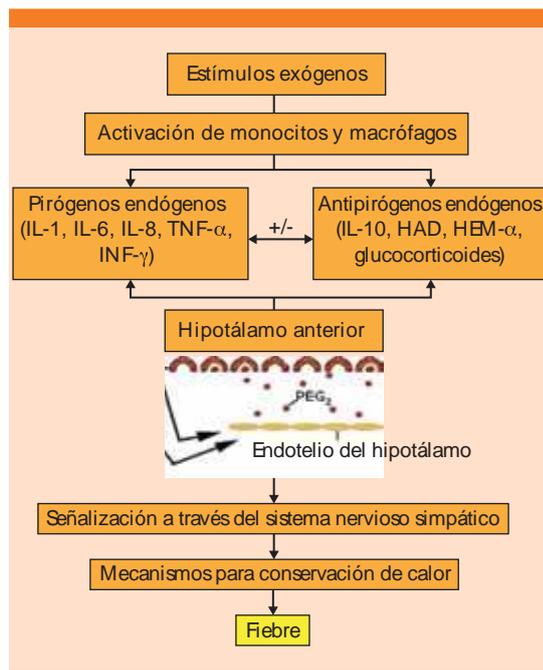


Figura 1. Fisiopatología de la fiebre.

HAD: hormona antidiurética; INF- γ : interferón gamma; IL: interleucina; HEM- α : hormona estimulante de melanocitos alfa; PGE₂: prostaglandina E₂; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

de precisión y las limitaciones de cada uno de ellos. La temperatura corporal en la unidad de cuidados intensivos puede medirse mediante diferentes técnicas, entre las que el catéter en la arteria pulmonar se considera el patrón de referencia, aunque su uso ha disminuido de manera significativa en los últimos años y métodos alternativos, como catéter vesical, sonda rectal, sonda esofágica, infrarrojo en membrana timpánica y termómetro de arteria temporal, pueden considerarse tomando en cuenta la precisión de cada uno. La precisión depende del operador, la técnica, el sitio anatómico, la calibración, el error inherente al instrumento y si el método es invasivo o no invasivo.² Existen variaciones de la temperatura respecto al patrón de referencia (catéter en la arteria pulmonar), de acuerdo con el sitio donde se realice la medición, desde 0.1°C (esofágico), 0.2°C (vejiga), 0.3°C (recto), 0.4°C

(arteria temporal), incluso 0.4°C (oral). No debe recomendarse el uso de termómetros orales o axilares en la la unidad de cuidados intensivos. En caso de que una medición no sea lógica, siempre será conveniente corroborarla con un segundo dispositivo.³ La técnica ideal para medir la temperatura debe ser cómoda, segura, confiable y reproducible; cualquier dispositivo utilizado debe estar calibrado de manera correcta; además, deben tomarse las medidas necesarias para que no sea un facilitador de la propagación de agentes patógenos.¹⁰

Origen

Los pacientes críticamente enfermos con frecuencia padecen eventos únicos de temperatura elevada, que se alivian sin intervención alguna. Estos eventos rara vez tienen trascendencia clínica y se relacionan con diferentes intervenciones; por ejemplo, aspiración endotraqueal, colocación de catéter urinario, transfusión de productos sanguíneos, entre otros.¹¹ La fiebre en el paciente críticamente enfermo puede clasificarse en tres categorías principales: síndromes de hipertermia, causas infecciosas y causas no infecciosas. Las infecciones del aparato respiratorio inferior causan 50% de los casos de fiebre relacionada con infección y la fiebre posoperatoria es la causa más común cuando el origen es no infeccioso. La causa de la fiebre de origen infeccioso puede dividirse en cinco principales categorías: bacterias, virus, hongos, parásitos y protozoos; las bacterias son los patógenos etiológicos más comunes. Los sitios más comunes después de la infección del aparato respiratorio inferior son: aparato urinario, hematógena primaria, los senos paranasales, la piel, el tejido blando y el intrabdominal. La fiebre no siempre tendrá un origen infeccioso, por lo que un enfoque diagnóstico adecuado es imprescindible.⁴ Cuando existe fiebre prolongada (mayor a cinco días), la causa, en la mayor parte de los casos, es por infección. Los pacientes no quirúrgicos tienen fiebre con mayor frecuencia, misma situación en

el género masculino y en pacientes jóvenes. La fiebre persistente de manera habitual se asocia con daño en el sistema nervioso central (origen no infeccioso) o con bacterias gramnegativas (origen infeccioso).³

Evaluación diagnóstica

La historia clínica, el examen físico y las características (magnitud, duración, frecuencia y su relación con intervenciones diagnósticas o terapéuticas) son indispensables para evaluar un solo episodio de fiebre. La hipotermia (temperatura menor de 36°C) sin causa conocida también debe evaluarse. Los estudios paraclínicos no siempre serán necesarios; los cultivos del sitio correcto se tomarán antes del inicio del tratamiento con antibióticos. El clínico debe considerar que los escalofríos y la fiebre aparecen una a dos horas después de la existencia de microorganismos en la sangre (suceso iniciador); esto podría explicar los hemocultivos negativos tomados en el momento del pico de temperatura.⁸⁻¹¹ Con el objetivo de diferenciar la fiebre relacionada con infección de causas no infecciosas se han propuesto biomarcadores complementarios; por ejemplo, la procalcitonina, proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 6 y receptor desencadenante expresado en las células mieloides tipo 1 (TREM-1, por sus siglas en inglés); de todos éstos, la procalcitonina está validada en la detección temprana de infección bacteriana.¹² El uso de biomarcadores es cada vez más aceptado en la práctica clínica, aunque la evidencia es variable. La procalcitonina es un precursor de la calcitonina que desempeña su papel en la homeostasia del calcio; la concentración de ésta se incrementa con el estímulo inflamatorio, especialmente de origen bacteriano.

Chirouze y colaboradores, en 2002, midieron las concentraciones de procalcitonina para diferenciar la fiebre relacionada con episodios infecciosos (bacteriemia vs sin bacteriemia) en pacientes hospitalizados por infecciones ad-

quiridas en la comunidad. Las concentraciones de procalcitonina fueron significativamente mayores en los pacientes con bacteriemia que en aquellos sin bacteriemia con $p=0.001$. El punto de corte fue de 0.4 ng/mL, que se asoció con un valor predictivo negativo de 99% y área bajo la curva de 0.83.¹³ Hoeboer y su grupo, en 2012, concluyeron que una concentración mayor de 0.65 ng/mL se asocia con riesgo alto de infección bacteriana; mientras que concentraciones inferiores indican riesgo bajo.¹⁴ Tromp y colaboradores, en 2012, evaluaron a 342 pacientes que acudieron al servicio de Urgencias por sospecha de infección, en los que se midió la concentración de procalcitonina y otros biomarcadores, además de tomar hemocultivos de dos sitios. La procalcitonina tuvo área bajo la curva de 0.80, con sensibilidad de 89% y especificidad de 58%. El punto de corte establecido fue de 0.25 ng/mL, con valor predictivo positivo de 29% y valor predictivo negativo de 97%, con razón de verosimilitud negativa de 0.19. En este estudio se concluyó que la combinación de procalcitonina con otros biomarcadores no es mejor que por sí sola.¹⁵ El mismo grupo de investigadores, en 2013, hizo referencia a la utilidad de la proteína C reactiva y la procalcitonina para predecir sepsis, evaluar su evolución y respuesta al tratamiento en el paciente críticamente enfermo. Otro punto interesante es discontinuar de manera segura la prescripción de antibióticos con base en las concentraciones de procalcitonina.¹⁶ El diagnóstico temprano de infección nosocomial en la unidad de cuidados intensivos puede facilitarse con la medición de la procalcitonina, con adecuada sensibilidad y especificidad.¹⁷ En 2013 Prkno y colaboradores publicaron un metanálisis en el que se habla del tratamiento guiado por procalcitonina, que reduce la exposición a los antibióticos: RR 1.27 (IC 95% 1.01-1.53, $p=0.74$), $I^2=0\%$, sin incrementar la mortalidad a 28 días, con RR 1.02 (IC 95% 0.85-1.23, $p=0.62$), $I^2=0\%$ (Figura 2).¹⁸

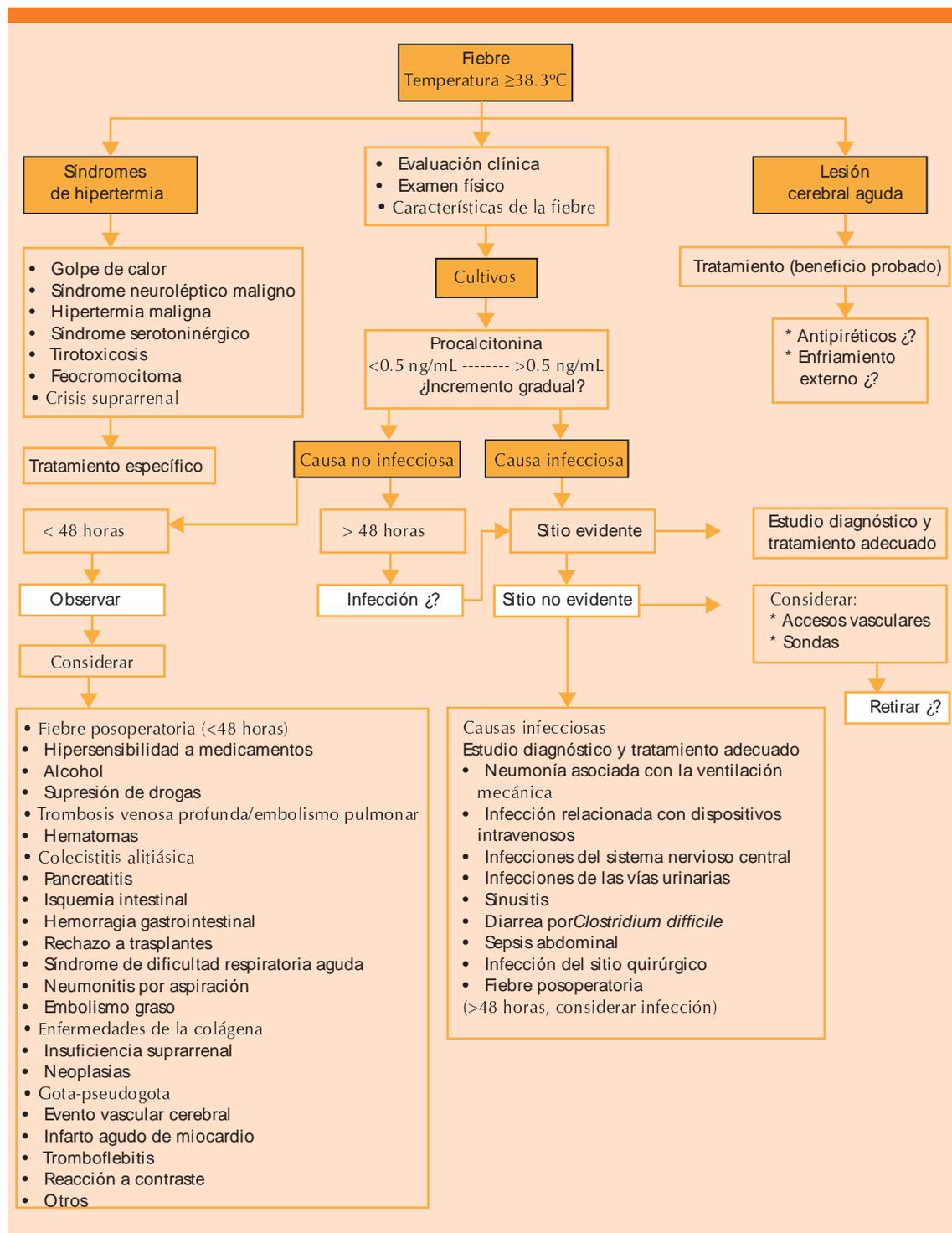


Figura 2. Evaluación diagnóstica de la fiebre.

Nuestra confianza en la procalcitonina ha crecido; su sensibilidad y especificidad para discriminar la infección pueden apoyarnos, junto con otros criterios, para realizar esta distinción. En la actualidad no existe una prueba que por sí sola confirme o descarte el diagnóstico de infección con fiebre; pero de las muchas que se han probado, la procalcitonina es una de las más usadas; otra de sus utilidades es guiar el tratamiento antibiótico de pacientes críticos. Se ha usado para escalar y desescalar este tratamiento; aunque se considera que su papel principal debería ser guiar el retiro de antibióticos, lo que permitiría disminuir la exposición de los pacientes a estos medicamentos.

¿Tratar o no tratar?

En la mayoría de los médicos intensivistas, la respuesta refleja ante la aparición de fiebre es prescribir tratamiento inmediato. La evidencia actual otorga a la fiebre un papel dual y opuesto, beneficios y perjuicios, de acuerdo con cada situación. Algunos consideran a la fiebre un proceso adaptativo y de defensa del huésped, que puede favorecer la susceptibilidad de algunos patógenos; asimismo, la fiebre incrementa el consumo de oxígeno, lo que podría ser nocivo en pacientes con reserva cardiopulmonar disminuida.²

Gozzoli y colaboradores, en 2001, evaluaron los resultados de tratar o no tratar la fiebre en pacientes críticamente enfermos, sin lesión neurológica aguda; no encontraron diferencia en el tiempo de administración de antibióticos, estancia en la unidad de cuidados intensivos y mortalidad. Un dato interesante de este estudio es que el grado de incomodidad disminuyó de manera paralela al descenso de la temperatura, pero éste no se relacionó con la magnitud de la fiebre ($p=0.79$) y fue similar en ambos grupos.¹⁹ Schulman y su grupo, en 2006, realizaron un estudio en una unidad de cuidados intensivos de traumatismos, en el que incluyeron a 82

pacientes críticamente enfermos, excluyeron a los que tenían traumatismo craneoencefálico y los distribuyeron al azar en dos grupos: control agresivo de la fiebre (temperatura mayor de 38.5°C), que se trató con acetaminofén 650 mg cada 6 horas y mantas de enfriamiento si alcanzaban 39.5°C versus control permisivo de la fiebre (temperatura mayor de 40°C), tratada con acetaminofén y mantas de enfriamiento hasta alcanzar temperaturas menores de 40°C . El grupo de control agresivo tuvo 4 ± 6 infecciones por paciente, versus 3 ± 2 en el grupo de control permisivo ($p=0.26$); hubo siete versus una defunción, respectivamente ($p=0.06$). Concluyeron que el tratamiento agresivo de la fiebre en el paciente críticamente enfermo puede incrementar la mortalidad.²⁰

Morris y colaboradores, en 2010, demostraron que ibuprofeno intravenoso reduce la fiebre en las cuatro horas posteriores a su administración y durante las primeras 24 horas siguientes. La dosis de 400 mg fue efectiva en reducir la temperatura a la normalidad y en el mantenimiento de ésta durante las primeras 24 horas de dosificación. No se encontraron diferencias en lesión renal aguda, sangrado, transfusiones o necesidad de terapia de reemplazo renal; por tanto, ibuprofeno intravenoso parece ser seguro y eficaz en el corto plazo para tratar la fiebre en pacientes hospitalizados.²¹ Niven y su grupo, en 2013, concluyeron que el tratamiento agresivo versus el permisivo de la fiebre no influye en la mortalidad (21 vs 17%, respectivamente, $p=1.0$), en los días de administración de antibióticos ni en la aparición de infecciones nosocomiales.²² Además, en un metanálisis del mismo año, que incluyó cinco estudios clínicos aleatorizados con un total de 399 pacientes, compararon pacientes críticamente enfermos sin lesión neurológica aguda con tratamiento de la fiebre y los que no lo recibieron; concluyeron que tratar la fiebre en pacientes críticamente enfermos sin lesión neurológica aguda no reduce la mortalidad; con RR de 0.98 (IC95% 0.58-1.63, $p=0.9$) con $I^2=12.5\%$.²³



La fiebre definida como la temperatura mayor o igual a 38.3°C ocurre en aproximadamente 90% de los pacientes con sepsis severa.²⁴ Durante la sepsis, la fiebre se produce como respuesta a pirógenos endógenos: interleucina 1 β , factor de necrosis tumoral, interferón, prostaglandina E₂, entre otros, y también a pirógenos exógenos que actúan en el centro termorregulador. La fiebre es una adaptación que ocurre como respuesta a la infección; tiene efectos benéficos y perjudiciales y su importancia en el choque séptico aún no está completamente aclarada.²⁵ Los fármacos antipiréticos son ampliamente prescritos en el tratamiento de la fiebre en pacientes críticamente enfermos con infección, a pesar de su papel protector y benéfico. Jefferies y colaboradores, en 2011, mediante un metanálisis, evaluaron el riesgo de muerte al administrar antipiréticos en pacientes críticamente enfermos con infección; incluyeron seis estudios clínicos aleatorizados, con 689 pacientes en total. No encontraron disminución en la mortalidad, con RR de 0.96 (IC 95%, 0.68-1.34; p=0.60) con I²=34.9%. Una gran limitación de este metanálisis es que en la mayor parte de los estudios incluidos, el objetivo principal no fue evaluar la mortalidad; además, el control de la fiebre se realizó con antipiréticos y otras opciones de tratamiento. Los antipiréticos comparados fueron antiinflamatorios no esteroides (cinco estudios) y acetaminofén (un estudio).²⁶

Young y su grupo, en 2012, evaluaron la asociación independiente entre la temperatura máxima en las primeras 24 horas posteriores al ingreso a la unidad de cuidados intensivos y la mortalidad en pacientes con y sin infección; se incluyeron 269,078 pacientes de 129 unidades. El riesgo de muerte disminuyó de manera progresiva al incrementar la temperatura máxima en pacientes con infección; el menor riesgo se encontró en el intervalo de 39 a 39.4°C con OR 0.56 (IC 95%, 0.48-0.66). Se concluyó que la temperatura máxima en las primeras 24 horas de ingreso

a la unidad de cuidados intensivos se asocia con disminución de la mortalidad en pacientes críticamente enfermos con infección.²⁷ Lee y colaboradores, en 2012, valoraron la asociación independiente entre fiebre y prescripción de antipiréticos en la mortalidad en pacientes críticamente enfermos, sépticos y no sépticos. Se incluyeron 1,425 pacientes (sin lesión neurológica aguda) en 25 unidades. Encontraron que el tratamiento de la fiebre con antiinflamatorios no esteroides (OR 2.61, p=0.028) o acetaminofén (2.05, p=0.01) incrementan la mortalidad a los 28 días en los pacientes sépticos, pero no en los pacientes no sépticos.²⁸ Suzuki y su grupo en 2015 investigaron la asociación entre la administración de paracetamol y la mortalidad en pacientes críticamente enfermos. Realizaron un estudio multicéntrico, retrospectivo y observacional, en el que incluyeron 15,818 pacientes, y concluyeron que la administración de paracetamol reduce la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos en 5.3 *versus* 15% (p \leq 0.0001); los supervivientes recibieron más paracetamol, 66 *versus* 46%, que el grupo de no supervivientes (p \leq 0.001).²⁹ Honarmand y colaboradores, en 2012 investigaron la respuesta inflamatoria después de la administración de tratamiento antipirético en pacientes críticamente enfermos. Se integraron dos grupos de pacientes; uno con tratamiento de la fiebre (>38.3°C) con paracetamol y otro grupo en el que no se dio tratamiento, a menos que la temperatura alcanzara 40°C. Las concentraciones de interleucina 6 y 10 disminuyeron más en el grupo de paracetamol que en el grupo control a las 24 horas, pero esto no fue estadísticamente significativo. No hubo diferencias en cuanto a los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos, infecciones, días libres de ventilador o mortalidad entre ambos grupos. Los antipiréticos podrían mitigar los efectos nocivos de las citocinas pirógenas; sin embargo, parece que esto no se traduce en beneficios para el paciente críticamente enfermo.³⁰

Young y su grupo, en 2015, demostraron en 700 pacientes con infección sospechada o confirmada en la unidad de cuidados intensivos, que la administración de acetaminofén *versus* placebo no influyó en los días libres de ventilador (23 vs 22 días), tampoco en la mortalidad, RR 1.00 (IC 95%, 0.67-1.50) con $p=0.99$.³¹ Otra opción para controlar la fiebre, la evaluaron Schortgen y colaboradores, 2012, en el entendido de que el control de la fiebre pudiera mejorar el tono vascular y disminuir el consumo de oxígeno. Realizaron un estudio para determinar si controlar la fiebre con enfriamiento externo o no hacerlo en pacientes con choque séptico pudiera tener resultados positivos en la reducción de vasopresores y la mortalidad. El requerimiento de vasopresores fue menor en el grupo de enfriamiento, en relación con el grupo control, a las 12 horas (54 vs 20%, $p=0.001$), pero no a las 48 horas (72 vs 61%, $p=0.4$); la mortalidad fue menor a los 14 días (19 vs 34%, $p=0.013$). Un dato que llamó la atención en este estudio es la mayor necesidad de terapia de reemplazo renal en los pacientes en los que no se controló la fiebre, probablemente relacionada con que no se alivió el choque séptico.³² El enfriamiento externo es otra opción para controlar la fiebre sin exponer al paciente a posibles efectos adversos de los antipiréticos, como incremento del riesgo de hemorragia, toxicidad hepática y renal. Se requieren más estudios para recomendar el uso rutinario de esta técnica.³³

Schortgen y colaboradores, en un análisis *post hoc*, en 2015, de nuevo enfocados en el control de la fiebre con enfriamiento externo, evaluaron si disminuir durante 48 horas la frecuencia cardíaca y la temperatura repercutía en la mortalidad de los pacientes con choque séptico. Los resultados fueron interesantes: el límite de temperatura obtenido a través de la curva ROC (característica operativa del receptor) fue de 38.4°C; el tiempo transcurrido por debajo de este límite de temperatura fue mayor en el grupo

de supervivientes, OR 0.67 (IC 95 %, 0.58-0.76; $p=0.001$); además disminuyó la mortalidad a los 14 días, OR 0.17 (IC 95%; 0.06-0.49; $p=0.001$). La curva ROC estableció 95 latidos/minuto de la frecuencia cardíaca, pero ésta no repercutió en la mortalidad de manera positiva.³⁴

En la unidad de cuidados intensivos neurológicos, la fiebre ocurre incluso en 70% de los pacientes y por lo menos la mitad de estos episodios de fiebre se asocian con infección; está confirmada sólo en 50% de los casos. Debemos considerar fiebre de origen central después de excluir las causas infecciosas y no infecciosas; identificar y tratar la causa siempre será indispensable. La preocupación generada ante la posibilidad de infección conlleva a prescribir antibióticos de amplio espectro al comienzo de la fiebre y tal vez éstos se continuarán de manera innecesaria. Es bien sabida la asociación entre malos resultados en todas las formas de lesión neurológica aguda y fiebre; de ahí la importancia de prevenir, reconocer y tratar esta entidad.³⁵⁻³⁷

La fiebre es común en lesiones neurológicas graves, por ejemplo: encefalopatía hipóxico-isquémica posterior a paro cardiorrespiratorio, traumatismo craneoencefálico, evento vascular cerebral de tipo isquémico o hemorrágico y hemorragia subaracnoidea, entre otras. En un estudio realizado en 2007 por Rabinstein, realizado en una unidad de cuidados intensivos neurológicos, se incluyeron 93 pacientes. Se reportó que 33% de los pacientes tuvo fiebre de origen no infeccioso; se documentó mayor tendencia a la infección en los paciente febriles con diagnóstico de traumatismo craneoencefálico (52 vs 36%, $p=0.06$); la fiebre de origen no infeccioso apareció con mayor frecuencia en los pacientes con hemorragia subaracnoidea, principalmente los que tenían vasoespasmo; el inicio promedio de la fiebre de origen central fue a los 2.6 días y su aparición en las primeras 72 horas se asoció con malos resultados.³⁸



Las diversas guías reconocen la asociación entre fiebre y malos resultados.³⁹ En su publicación más reciente (2015), las guías para el tratamiento de hemorragia intracerebral espontánea argumentan que la fiebre es frecuente luego de esta entidad, más aún cuando existe sangre en los ventrículos o hematomas de gran tamaño y que la duración de la fiebre se relaciona con los resultados. *Recomendación:* el tratamiento de la fiebre después de la hemorragia intracerebral espontánea puede ser conveniente (Clase IIb, evidencia C).⁴⁰

En la hemorragia subaracnoidea aneurismática, las guías de 2012 refieren que entre las complicaciones médicas, la más común es la fiebre y que ésta se asocia con la gravedad de la lesión, cantidad de sangre y vasoespasmo; la evolución y el resultado cognitivo también podrían estar asociados. *Recomendación:* el control agresivo de la fiebre con el objetivo de alcanzar normotermia es recomendado en la fase aguda (Clase IIa, evidencia B).⁴¹

La Sociedad Americana de Cuidados Neurocríticos (2011) recomienda que en la hemorragia subaracnoidea aneurismática, la temperatura debe vigilarse con frecuencia y que las causas de la fiebre deben ser investigadas y tratadas (*Recomendación:* fuerte; evidencia: alta); la eficacia de la mayor parte de los antipiréticos (acetaminofén, ibuprofeno) es baja, pero deben administrarse como tratamiento de primera línea (*Recomendación:* fuerte; evidencia: moderada); los dispositivos de enfriamiento externo o intravascular deben usarse cuando los antipiréticos fallan (*Recomendación:* fuerte, evidencia: alta).⁴²

Las Guías de Evento Cerebrovascular Isquémico Agudo de 2013 refieren que un tercio de los pacientes con esta afección tendrá incremento de la temperatura en las primeras horas. Al igual que en otro tipo de lesiones neurológicas, la fiebre

se asocia con malos resultados; para lograr la normotermia o prevenir la hipertermia pueden utilizarse medidas farmacológicas, mecánicas o ambas. *Recomendación:* identificar la causa de la fiebre y tratar cualquier temperatura por arriba de 38°C con antipiréticos (Clase I, evidencia C).⁴³ Las Guías de Reanimación Cardiopulmonar en su reciente actualización de 2015 recomiendan que todos los pacientes adultos comatosos (los que no responden de manera coherente a órdenes verbales) con retorno a la circulación espontánea, después de un paro cardiorrespiratorio deberían mantenerse con normotermia durante por lo menos 24 horas. *Recomendación:* prevenir la fiebre en pacientes comatosos después del paro cardiorrespiratorio es conveniente (Clase IIb, evidencia C). *Recomendación:* la fiebre (temperatura de 38°C o mayor) debe tratarse de manera agresiva después de un paro cardiorrespiratorio (Clase I, evidencia B).⁴⁴ Las guías de tratamiento de traumatismo craneoencefálico severo, en su tercera edición (2007) de la *Brain Trauma Foundation*, prácticamente no hacen referencia de la fiebre; solamente mencionan el tratamiento con hipotermia que, como se comenta en el estudio de Andrews y colaboradores, de 2015, en el que el resultado primario fue Escala de Coma de Glasgow Extendida a seis meses, existen peores resultados en el grupo de hipotermia que en el grupo control, 1.53 (IC 95%, 1.02-2.30; p=0.04).^{45,46}

Mediante la base de datos china para traumatismo de cráneo, Li y su grupo documentaron que en los pacientes con lesión cerebral aguda, la temperatura igual o mayor a 38°C en las primeras 72 horas se relaciona con incremento de la mortalidad.⁴⁷ Hocker y colaboradores, en un estudio retrospectivo de 2013, documentaron factores de predicción para diferenciar la fiebre de origen central *versus* la fiebre de origen infeccioso. Se incluyeron 526 pacientes y se determinó fiebre de origen central en 246 (47%) pacientes; la fiebre de origen infeccioso apareció con mayor frecuencia

en pacientes de mayor edad (57.4 vs 53.5 años; $p=0.01$) y con mayor tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos (12.1 vs 8.8 días; $p=0.001$), la fiebre de origen central apareció comúnmente en las primeras 72 horas posteriores al ingreso (76 vs 61%; $p<0.001$), con tendencia a ser persistente (26 vs 19%; $p=0.04$). La transfusión de sangre [OR 3.06 (IC 95%, 1.63 a 5.76)], ausencia de infiltrados en la radiografía de tórax [OR 3.02 (IC 95%, 1.81 a 5.05)], diagnóstico de hemorragia subaracnoidea, hemorragia intraventricular o tumor [OR 6.33 (IC 95%, 3.72 a 10.77)] y el inicio de la fiebre en las primeras 72 horas posteriores al ingreso hospitalario [OR 2.20 (IC 95%, 1.23-3.94)] fueron los predictores independientes de fiebre de origen central. Cuando se combinan cultivos negativos, ausencia de infiltrados en la radiografía de tórax, diagnóstico de hemorragia subaracnoidea, hemorragia intraventricular o tumor y aparición de la fiebre en las primeras 72 horas posteriores al ingreso, en 90% de los casos la fiebre será de origen central.⁴⁸ Suele aconsejarse tratar a los pacientes de la unidad de cuidados intensivos que tienen fiebre cuando existe lesión cerebral aguda o afectación cardiocirculatoria o pulmonar grave.

DISCUSIÓN

La alta prevalencia de fiebre en los pacientes críticamente enfermos contrasta con la evidencia disponible para responder la pregunta ¿tratar o no tratar?⁴⁹ A la fiebre se le atribuyen beneficios y perjuicios; esto relacionado con el diagnóstico del paciente. La evaluación correcta nos ayudará a diferenciar los pacientes que ameriten o no tratamiento. Los que están a favor de tratar la fiebre en pacientes sin lesión neurológica aguda argumentan beneficio para el paciente al mejorar su bienestar, reducir la demanda metabólica de oxígeno y reducir el estrés cardiovascular; aunque estos aparentes beneficios no han demostrado mejorar los resultados.^{3,10,50} Niven y Laupland,⁵¹ en su calidad de expertos en el tema, argumentan

que la fiebre contribuye a malos resultados en determinado grupo de pacientes y que el tratamiento antipirético ideal aún no está determinado; los diferentes estudios clínicos se han limitado a pacientes críticos y los que tienen lesión neurológica aguda, pero excluyen poblaciones que de manera común tienen fiebre, como los pacientes con neutropenia, quirúrgicos, entre otros. Las investigaciones futuras deberán enfocarse en determinar si controlar la fiebre con enfriamiento externo o tratamiento farmacológico tiene algún beneficio en los diferentes grupos de pacientes. Finalmente, en el estudio EUROACT,⁵² realizado en 139 unidades de cuidados intensivos de 23 países, reportó que en la práctica actual, la media para considerar fiebre son 38.2°C; la temperatura corporal se obtiene con mayor frecuencia con termómetro axilar. Destaca que sólo 22% de las unidades involucradas contaba con un protocolo establecido para tratar la fiebre y acetaminofén fue el antipirético más administrado. Aún nos falta determinar si la fiebre en poblaciones específicas es un marcador de gravedad, una respuesta protectora o un factor de riesgo y si su tratamiento puede mejorar los resultados.⁵³

CONCLUSIÓN

El tratamiento de la fiebre dependerá del grupo de pacientes. El tratamiento antipirético ideal aún no existe y las mantas de enfriamiento podrían utilizarse. Los pacientes con lesión neurológica aguda evidentemente serán beneficiados al controlar y evitar la fiebre; las mantas de enfriamiento son una buena opción para inducir normotermia en este grupo de pacientes. La fiebre en pacientes con sepsis no se asocia con mayor mortalidad, pero la fiebre alta ($>39.5^{\circ}\text{C}$) en pacientes sin sepsis incrementa el riesgo de muerte, por lo que el tratamiento deberá reservarse para los pacientes con inestabilidad hemodinámica y pulmonar. El enfriamiento externo es otra opción para controlar la fiebre en pacientes con sepsis, aunque se requieren más



estudios para recomendar su uso rutinario. Existen grupos de pacientes críticamente enfermos, en los que no está determinado si tratar la fiebre influye o no en los resultados. Argumentar beneficio para el paciente relacionado con mejorar su bienestar, reducción en la demanda metabólica de oxígeno y estrés cardiovascular, hasta ahora no tiene un fundamento científico concluyente.

REFERENCIAS

1. Cavaillon JM. Good and bad fever. *Critical Care* 2012;16:119.
2. Munro N. Fever in acute and critical care: A diagnostic approach. *AACN Adv Crit Care* 2014;25:237-248.
3. Laupland KB. Fever in the critically ill medical patient. *Crit Care Med* 2009;37:273-278.
4. Niven DJ, Léger C, Stelfox HT, Laupland KB. Fever in the critically ill: a review of epidemiology, immunology, and management. *J Intensive Care Med* 2012;27:290-297.
5. Thompson HJ, Tkacs NC, Saatman KE, Raghupathi R, McIntosh TK. Hyperthermia following traumatic brain injury: a critical evaluation. *Neurobiol Dis* 2003;12:163-173.
6. Ryan M, Levy MM. Clinical review: fever in intensive care unit patients. *Crit Care* 2003;7:221-225.
7. Leon LR. Molecular biology of thermoregulation invited review: cytokine regulation of fever: studies using gene knockout mice. *J Appl Physiol* 2002;92:2648-2655.
8. Marik PE. Fever in the ICU. *Chest* 2000;117:855-869.
9. Dimopoulos G, Falagas ME. Approach to the febrile patients in the ICU. *Infect Dis Clin North Am* 2009;23:471-484.
10. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 2008;36:1330-1349.
11. Dimopoulos G, Falagas ME. Approach to the febrile patient in the ICU. *Infect Dis Clin North Am* 2009;23:471-484.
12. Marshall JC, Foster D, Vincent JL, et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. *J Infect Dis* 2004;190:527-534.
13. Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, et al. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis* 2002;35:156-161.
14. Hoeboer SH, Alberts E, van den Hul I, et al. Old and new biomarkers for predicting high and low risk microbial infection in critically ill patients with new onset fever: a case for procalcitonin. *J Infect* 2012;64:484-493.
15. Tromp M, Lansdorp B, Bleeker-Rovers CP, et al. Serial and panel analyses of biomarkers do not improve the prediction of bacteremia compared to one procalcitonin measurement. *J Infect* 2012;65:292-301.
16. Hoeboer SH, Groeneveld AB. Changes in circulating procalcitonin versus C-reactive protein in predicting evolution of infectious disease in febrile, critically ill patients. *PLoS One* 2013;8:65564.
17. Robriquet L, Séjourné C, Kipnis E, D'herbomez M, Fourrier F. A composite score combining procalcitonin, C-reactive protein and temperature has a high positive predictive value for the diagnosis of intensive care-acquired infections. *BMC Infect Dis* 2013;13:159.
18. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock—a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2013;17:291.
19. Gozzoli V, Schöttker P, Suter PM, Ricou B. Is it worth treating fever in intensive care unit patients? *Arch Intern Med* 2001;161:121-123.
20. Schulman CI, Namias N, Doherty J, et al. The effect of antipyretic therapy upon outcomes in critically ill patients: a randomized, prospective study. *Surg Infect (Larchmt)* 2006;6:369-375.
21. Morris PE, Promes JT, Guntupalli KK, Wright PE, Arons MM. A multi-center, randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous ibuprofen for the treatment of fever in critically ill and non-critically ill adults. *Critical Care Forum* 2010;14:125.
22. Niven DJ, Lager C, Kubes P, Stelfox T, Laupland KB. Assessment of the safety and feasibility of administering antipyretic therapy in critically ill adults: study protocol of a randomized trial. *J Crit Care* 2013;28:296-302.
23. Niven DJ, Stelfox T, Laupland KB. Antipyretic therapy in febrile critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2013;28:303-310.
24. Remick DG, Xiao H. Hypothermia and sepsis. *Front Biosci* 2006;11:1006-1013.
25. Soszynski D. The pathogenesis and the adaptive value of fever. *Postepy Hig Med Dosw* 2003;57:531-554.
26. Jefferies S, Weatherall M, Young P, Evers S, et al. The effect of antipyretic medications on mortality in critically ill patients with infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Resusc* 2011;13:125-131.
27. Young PJ, Saxena M, Beasley R, Bellomo R, et al. Early peak temperature and mortality in critically ill patients with or without infection. *Intensive Care Med* 2012;38:437-444.
28. Lee BH, Inui D, Suh GY, Kim JY, et al. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multicenter prospective observational study. *Crit Care Forum* 2012;16:33.
29. Suzuki S, Eastwood GM, Bailey M, et al. Paracetamol therapy and outcome of critically ill patients: a multicenter

- retrospective observational study. *Critical Care Forum* 2015;19:162.
30. Honarmand H, Abdollahi M, Ahmadi A, et al. Randomized trial of the effect of intravenous paracetamol on inflammatory biomarkers and outcome in febrile critically ill adults. *Daru J Pharma Scien* 2012;20:12.
 31. Young P, Saxena M, Bellomo R, et al. Acetaminophen for fever in critically ill patients with suspected infection. *N Engl J Med* 2015;373:2215-2224.
 32. Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, et al. Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1088-1095.
 33. Zaaqoq AM, Yende S. A touch of cooling may help. *Crit Care Forum* 2013;17:306.
 34. Schortgen F, Charles-Nelson A, Bouadma L, et al. Respective impact of lowering body temperature and heart rate on mortality in septic shock: mediation analysis of a randomized trial. *Intensive Care Med* 2015;41:1800-1808.
 35. Rabinstein AA, Sandhu K. Non-infectious fever in the neurological intensive care unit: incidence, causes and predictors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1278-1280.
 36. Rincon F, Hunter K, Schorr C, Dellinger RP, Zanotti-Cavazzoni S. The epidemiology of spontaneous fever and hypothermia on admission of brain injury patients to intensive care units: a multicenter cohort study. *J Neurosurg* 2014;121:950-960.
 37. Hocker SE, Tian L, Li G, et al. Indicators of central fever in the neurologic intensive care unit. *JAMA Neurol* 2013;70:1499-1504.
 38. Rabinstein AA, Sandhu K. Non-infectious fever in the neurological intensive care unit: incidence, causes and predictors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1278-1280.
 39. Bohmana LE, Levineb JM. Fever and therapeutic normothermia in severe brain injury: an update. *Curr Opin Crit Care* 2014;20:182-188.
 40. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2015;46:2032-2060.
 41. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2012;43:1711-1737.
 42. Diringer MN, Bleck TP, Hemphill JC, Menon D, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care* 2011;15:211-240.
 43. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2013;44:870-947.
 44. Neumar RW, Shuster M, Callaway CW, Gent LM, et al. American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2015;132:315-367.
 45. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007;24:1-106.
 46. Andrews PJ, Sinclair HL, Rodriguez A, Harris BA, et al. Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2015;373:2403-2412.
 47. Li J, Jiang JY. Chinese head trauma data bank: effect of hypothermia on the outcome of acute head trauma patients. *J Neurotrauma* 2012;29:96-100.
 48. Hocker S.E, Tian L, Li G, et al. Indicators of central fever in the neurologic intensive care unit. *JAMA Neurol* 2013;70:1499-1504.
 49. Niven DJ, Stelfox HT, Shahpori R, Laupland KB. Fever in adult ICUs: an interrupted time series analysis. *Crit Care Med* 2013;41:1863-1869.
 50. Laupland KB, Shahpori R, Kirkpatrick AW, et al. Occurrence and outcome of fever in critically ill adults. *Crit Care Med* 2008;36:1531-1535.
 51. Niven DJ, Laupland KB. Pharmacotherapy of fever control among hospitalized adult patients. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:735-745.
 52. Niven DJ, Laupland KB, Tabah A, et al. Diagnosis and management of temperature abnormality in ICUs: a EUROBACT investigators' survey. *Critical Care* 2013;17:289.
 53. Taccone FS, Saxena M, Schortgen F. What's new with fever control in the ICU? *Intensive Care Med* 2014;40:1147-1150.



Análisis de la evidencia disponible para el consumo de edulcorantes no calóricos. Documento de expertos

Aldrete-Velasco J¹, López-García R², Zúñiga-Guajardo S³, Riobó-Serván P⁴, Serra-Majem L⁵, Suverza-Fernández A⁶, Esquivel-Flores MG⁷, Molina-Segui F⁸, Pedroza-Islas R⁹, Rascón-Hernández M¹⁰, Díaz-Madero S¹¹, Tommasi-Pedraza J¹², Laviada-Molina H¹³

Resumen

Los edulcorantes no calóricos representan una buena alternativa para sustituir los sabores dulces sin la respuesta fisiológica que genera el consumo de azúcares. Por sí solos no son herramientas para el control de peso. Su consumo debe ir acompañado de una dieta correcta y un estilo de vida saludable que incluya actividad física. Su utilidad radica en proporcionar el agradable sabor dulce sin el aporte energético. La inocuidad de cada uno de los compuestos aprobados está comprobada y se reevalúa constantemente para tomar en cuenta los resultados de nuevos estudios. Debido a que no existe un edulcorante perfecto, la variedad ayuda a que se desarrollen productos cada vez más agradables para el consumidor. Este trabajo es fruto de una revisión exhaustiva de la bibliografía y de las discusiones de un panel de expertos de diversas especialidades: toxicología, ginecoobstetricia, pediatría, endocrinología, nutrición, medicina interna, salud pública y medicina preventiva, en el que se analizó extensamente la bibliografía se revisó una variedad de trabajos científicos que responden a las interrogantes que habitualmente se hacen los profesionales de la salud acerca de seguridad en diferentes grupos etáreos y con afecciones específicas, ingestión diaria admisible, etc.

PALABRAS CLAVE: edulcorantes no calóricos, aditivos alimentarios, sacarosa, aspartame, esteviol.

Med Int Méx. 2017 January;33(1):61-83.

Analysis of the available evidence for the intake of non-caloric sweeteners. Expert document.

Aldrete-Velasco J¹, López-García R², Zúñiga-Guajardo S³, Riobó-Serván P⁴, Serra-Majem L⁵, Suverza-Fernández A⁶, Esquivel-Flores MG⁷, Molina-Segui F⁸, Pedroza-Islas R⁹, Rascón-Hernández M¹⁰, Díaz-Madero S¹¹, Tommasi-Pedraza J¹², Laviada-Molina H¹³

Abstract

Non-caloric sweeteners are a good alternative to replace the sweet flavors without the physiological response generated by the consumption

¹ Investigador clínico y editor en Paracelsus, SA de CV.

² Logre International Food Science Consulting. Doctorado en Toxicología y Ciencia de los Alimentos de la Universidad del Estado de Louisiana, Estados Unidos.

³ Internista y endocrinólogo. Profesor de Medicina del servicio de Endocrinología del Hospital Universitario Dr. José E González y de la Escuela de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

⁴ MD, PhD. Doctor en Medicina. Jefe asociado de Endocrinología y Nutrición, Hospital Fundación Jiménez Díaz -idc salud, Madrid, España.

⁵ MD, PhD. Presidente de la Fundación para la Investigación Nutricional, Barcelona, España.

⁶ NC. Académica y Coordinadora de la Licenciatura en Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Universidad Iberoamericana, Ciudad de México.

⁷ Consultora en Nutrición y Salud. Miembro del comité editorial de las revistas *Quadernos de Nutrición* y *Red Nutrición*. Miembro del comité científico de CLIA.

⁸ Nutrióloga, maestra en Ciencias en Nutrición Clínica y Salud Pública. Educadora en Diabetes. Asistente de Investigación en la Línea de Metabolismo y Nutrición Humana de la Universidad Marista de Mérida.

⁹ Doctora en Ciencias Químicas. Académica Investigadora del departamento de Ingeniería y Ciencias Químicas, Programa de Ingeniería de Alimentos.

¹⁰ Asesor especializado para la industria alimentaria.

¹¹ Gastroenterólogo pediatra, Unidad de Pediatría S.C.

¹² Jefe de la División de Ginecología y Obstetricia, Hospital Ángeles Mocol.

¹³ Endocrinólogo. Profesor Investigador de la Línea de Nutrición y Metabolismo en la Universidad Marista de Mérida.

Recibido: 8 de agosto 2016

Aceptado: octubre 2016

Correspondencia

Dr. Hugo Laviada Molina
hlaviada@marista.edu.mx

Este artículo debe citarse como

Aldrete-Velasco J, López-García R, Zúñiga-Guajardo S, Riobó-Serván P y col. Análisis de la evidencia disponible para el consumo de edulcorantes no calóricos. Documento de expertos. Med Int Méx. 2017 ene;33(1):61-83.

of sugars. Alone they are not tools for weight control. Its intake must be accompanied by a proper diet and a healthy lifestyle that includes physical activity. Its usefulness lies in providing a pleasant sweet taste without the energy intake. The safety of each of the compounds is tested and approved and constantly reassessed to take into account the results of new studies. Since there is no perfect sweetener, variety helps that more and more pleasing to the consumer products are developed. This work is the result of a comprehensive review of the literature and discussions of a panel of experts from various specialties: toxicology, obstetrics and gynecology, pediatrics, endocrinology, nutrition, internal medicine, public health and preventive medicine, where literature was widely analyzed reviewing a variety of scientific papers that address the questions that usually are made by health professionals on safety in different age groups and with specific diseases, acceptable daily intake, etc.

KEYWORDS: non-caloric sweeteners; food additive; sucralose; aspartame; stevia

Correspondence

Dr. Hugo Laviada Molina
hlaviada@marista.edu.mx

ANTECEDENTES

El consumo de los edulcorantes no calóricos data de hace más de un siglo; sin embargo, su consumo por amplios segmentos de la población se ha generalizado en las últimas décadas. Además, han surgido nuevos edulcorantes no calóricos con características sensoriales diferentes. Asimismo, su uso industrial y en una diversidad de productos ha aumentado y también se han generado nuevas mezclas que buscan mejorar su palatabilidad. A lo largo de este tiempo han surgido especulaciones acerca de posibles efectos adversos a la salud e incluso temores de que pudieran incrementar la preferencia por el sabor dulce, promover el aumento de peso y ser un factor contribuyente a la pandemia de la obesidad.

A diferencia de los medicamentos, la aprobación de un aditivo alimentario está basada no sólo en los estudios que demuestran su seguridad, sino también en las evaluaciones que determinan que no tienen ningún efecto fisiológico ya que se

consumirán como alimentos. Estos compuestos deben ser inocuos y no tener ningún efecto más allá de su poder endulzante. Por ello, la opinión científica de las instituciones de evaluación de riesgo, como el Comité mixto FAO/OMS de Expertos en aditivos alimentarios (JECFA, por sus siglas en inglés) y la aprobación por las autoridades internacionales, como el *Codex Alimentarius*⁴ y las autoridades nacionales, es la base que sustenta su consumo como alimentos. Debido a que no ejercen ningún efecto fisiológico, no puede hablarse de su “efectividad” y, por supuesto, no puede evaluarse su efecto en la prevención y tratamiento de ninguna enfermedad. Las opiniones científicas de los comités de expertos internacionales son revisiones exhaustivas de todos los estudios de seguridad disponibles al momento de la evaluación, por lo que se consideran la fuente más completa de revisión y evaluación de la evidencia.

La evaluación de la seguridad de los edulcorantes no calóricos se basa en los procesos de análisis de riesgo. De acuerdo con la Organiza-



ción de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), el análisis de riesgo se utiliza para elaborar una estimación del riesgo para la salud y la seguridad humanas, identificar y aplicar medidas adecuadas para controlar el riesgo y comunicarse con las partes interesadas para proporcionar información acerca de la seguridad y las medidas aplicadas para minimizar el riesgo. Los tres componentes principales del análisis de riesgo se definieron en el *Codex* de la manera siguiente: evaluación de riesgo, gestión de riesgo y comunicación de riesgo. Se considera que la evaluación de riesgo constituye el componente “científico” del análisis de riesgo, mientras que la gestión de riesgo es el componente en que se integran y ponderan la información científica y otros factores, como los de índole económica, social, cultural y ética para elegir las opciones preferidas de gestión de riesgo.

Algunos estudios realizados en el decenio de 1980 sugirieron que el consumo de estas sustancias podría estimular el hambre en humanos. Rápidamente surgieron evidencias en contra,^{2,3} pero hace poco reapareció este concepto, sobre todo en estudios observacionales,⁴ a pesar de que los ensayos de intervención en humanos con mejor diseño y calidad de evidencia han mostrado consistentemente que el consumo de edulcorantes no calóricos en diversas etapas de la vida no genera incremento de peso. El debate ha reaparecido al salir a la luz nuevos trabajos que reportan que algunas de estas sustancias, a pesar de su nulo o bajo contenido calórico, pueden estimular receptores desde la boca hasta diversas partes del tubo digestivo y modificar la liberación de hormonas, como insulina o incretinas, o bien, pueden generar cambios en el transporte de nutrimentos y de esta manera producir un efecto potencial en el metabolismo energético.⁵

Este trabajo es fruto de una revisión exhaustiva de la bibliografía y de las discusiones de un

panel de expertos de diversas especialidades: toxicología, ginecoobstetricia, pediatría, endocrinología, nutrición, medicina interna, salud pública y medicina preventiva. Se analizó extensamente la bibliografía revisando una variedad de trabajos científicos que responden a las interrogantes que habitualmente se hacen los profesionales de la salud, o bien, que les son planteadas por sus pacientes. En este trabajo también se exploraron los cuestionamientos que habitualmente se hacen en foros públicos o académicos y que tienen implicaciones para los tomadores de decisiones sanitarias con efecto en la salud pública. Cada apartado de este documento representa la respuesta basada en la mejor evidencia disponible. En el Cuadro 1 se sintetizan los cuestionamientos que son el objetivo de este documento. Para fines de publicación en la Medicina Interna de México, se excluyó la sección que tiene que ver con embarazo y lactancia.

Seguridad de los edulcorantes no calóricos

Antes de que se someta un aditivo alimentario a estudios con modelos animales, se determina la potencial toxicidad *in vitro*, que incluye estudios de toxicidad, mutagenicidad y clastogenicidad en bacterias y líneas celulares.

El estudio completo de la posible genotoxicidad de una sustancia exige información acerca de su capacidad de inducir mutaciones genéticas, aberraciones cromosómicas estructurales y aneuploidía. Por lo general, se opta por un conjunto reducido de ensayos *in vitro* validados que cubren parámetros genéticos diferentes. La batería de pruebas comúnmente utilizada incluye un ensayo de mutagenicidad en bacterias (prueba de Ames, *Salmonella*/microsoma con y sin activación metabólica) y una o dos pruebas en células de mamíferos que permiten detectar mutaciones puntuales o daño cromosómico (efecto clastogénico/aneugénico).

Cuadro 1. Interrogantes a analizar con base en la evidencia disponible

<p>1. Generalidades y metabolismo de los edulcorantes no calóricos</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Cuáles son los edulcorantes no calóricos aprobados y disponibles actualmente en México? • ¿Cuáles son las características de cada una de estas moléculas? • ¿Qué diferencias y qué similitudes existen entre estas moléculas? • ¿Qué efectos nocivos o potencialmente deletéreos se han atribuido a los edulcorantes no calóricos y qué evidencias existen para sustentarlos o para descartarlos?
<p>2. Ciclo de la vida y condiciones patológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Es seguro consumir edulcorantes no calóricos durante la niñez y la adolescencia?
<p>3. Condiciones especiales y patológicas</p> <p><i>Obesidad y equilibrio energético</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Existe causalidad entre el consumo de edulcorantes no calóricos y la respuesta con una compensación aumentando o disminuyendo la ingesta energética? • ¿Existe una relación causa-efecto entre el consumo de edulcorantes no calóricos y la variación en el peso corporal? <p><i>Diabetes y control glucémico</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Existe relación causa-efecto entre el consumo de edulcorantes no calóricos con la mejoría o el deterioro de los indicadores de control metabólico de la diabetes? <p><i>Otras afecciones</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Qué condiciones patológicas limitan por sí mismas el consumo de edulcorantes no calóricos?

Por lo general, para determinar la toxicidad sistémica (tanto de edulcorantes no calóricos como de la mayor parte de los compuestos farmacológicos) se realizan ensayos de corto y largo plazos. Estos estudios permiten identificar los órganos objeto de la toxicidad y pueden indicar la necesidad de realizar otras pruebas o pruebas más específicas (por ejemplo, de neurotoxicidad o inmunotoxicidad). Se examinan los efectos de la sustancia pertinente en relación con un amplio conjunto de parámetros de carácter observacio-

nal, funcional, bioquímico y patológico. Por lo general, los estudios se realizan en dos especies, un roedor y un animal que no sea roedor o dos especies de roedores y en animales de uno y otro sexo, para maximizar la posibilidad de hallar algún efecto (identificación del peligro). A menudo, los ensayos de largo plazo también incluyen pruebas de carcinogenicidad en dos especies de roedores. El uso de un método alternativo para reemplazar a un roedor puede ser aceptable según el caso. Se han incorporado diferentes pruebas alternativas de carcinogenicidad, en las que se intensifican las respuestas carcinogénicas y, por tanto, se acorta la duración de las biovaloraciones; por ejemplo, el modelo del ratón neonato y modelos de iniciación-promoción y en ratones transgénicos.

El destino metabólico de cada uno de los compuestos se conoce mediante los estudios de ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción) que se realizan con el compuesto marcado primero de manera radiactiva en un modelo animal. Una vez que culminan los estudios de toxicidad y se tiene clara la inocuidad del compuesto, se repite el estudio en humanos para establecer claramente las características de cada compuesto y asegurar que en ningún momento existe bioacumulación del compuesto o de sus metabolitos. De igual manera, estos estudios dan información clara del destino de cada compuesto y sus metabolitos en el cuerpo.

Los ensayos deben realizarse del modo que mejor permita encontrar datos toxicológicos relevantes que no siempre están relacionados con las condiciones de la exposición humana. En la selección de la dosis debe tomarse en cuenta la exposición humana prevista, su frecuencia y duración para tomar las dosis de partida. Sin embargo, las dosis se aumentan a niveles muy altos para obtener datos toxicológicos que permitan estimar los márgenes de seguridad de la exposición. En el diseño de todos los estudios



debe prestarse especial atención al intervalo entre dosis, al número de grupos de estudio, la dosis máxima utilizada, la cantidad y la especie de animales de uno y otro sexo en cada grupo de dosis, la elección de los controles, la pauta de administración, la confirmación de la dosis administrada en relación con la nominal y la dosis ingerida (aceptabilidad, desperdicio de comida). Además de los ensayos de toxicidad sistémica general, debe evaluarse la posible genotoxicidad de una sustancia mediante un conjunto de pruebas *in vitro* y, si es necesario, *in vivo*.

Esta revisión, con conclusiones basadas en la mejor evidencia disponible y la gradación de los estudios que la generan, pretende llegar a conclusiones imparciales y evitar en lo posible asumir posiciones en defensa o en contra del consumo de estos aditivos alimentarios. Las conclusiones, que pretenden ser sintéticas, se desprenden del análisis racional proveniente de métodos propios de las ciencias de la salud basados en evidencia.

El análisis de la calidad de los estudios analizados para llegar a las conclusiones que a continuación se presentan se realizó con el auxilio del método y programa GRADE,⁶ que categoriza los desenlaces de interés y su importancia relativa. Se califica la calidad de la evidencia en cuatro categorías (A, B, C y D, de mayor a menor calidad) indicando hasta qué punto la estimación de un efecto es confiable (Cuadro 2). Para producir esa estimación, el método evalúa el riesgo de diferentes tipos de sesgo de los estudios y no solamente el diseño metodológico de cada estudio incluido. En este documento no se pretendió realizar un meta-análisis por cada desenlace, sino únicamente utilizar el instrumento para evaluar la calidad de los trabajos científicos pertinentes para cada uno de los desenlaces planteados y para cada una de las preguntas a contestar.

GENERALIDADES

Edulcorantes no calóricos aprobados y disponibles actualmente en México (Cuadro 3)

Los edulcorantes no calóricos aprobados en México son: aspartame, acesulfame potásico, aspartame-acesulfame, sucralosa, sacarina, glucósidos de esteviol, ciclamatos, alitame y neotame,⁷ además de advantame y alulosa aprobados recientemente, pero que no se incluyeron en esta revisión. Alitame y neotame, por su altísima intensidad de dulzor, se utilizan casi exclusivamente a nivel industrial.

Sacarina

Es conocida como el edulcorante no calórico de mayor antigüedad. Su grado de dulzor es de aproximadamente 300 veces respecto al de la sacarosa, pero deja un resabio metálico en la boca. Fue descubierta de manera casual en 1879 y su uso comercial data desde 1901 como endulzante de bebidas. En la actualidad está aprobada en más de 90 países.⁸ Aunque en el decenio de 1970 se le vinculó con la aparición de cáncer de vejiga en roedores de laboratorio, posteriormente más de 30 estudios en humanos demostraron que el resultado encontrado en los animales no fue relevante para humanos.⁹ En el año 2000, el Programa Nacional de Toxicología de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos decidió retirarla de la lista de carcinógenos potenciales. De manera reciente, estudios de modificación de la microbiota intestinal sugirieron que dosis relativamente altas de sacarina podrían producir alteraciones en la tolerancia a la glucosa.¹⁰ Más adelante en este documento se trata el análisis de ésta y otras evidencias.

Ciclamato

Se usa como sales de calcio o sodio del ácido ciclohexil-sulfámico, con un potencial de dulzor

Cuadro 2. Significado de los niveles de calidad de la evidencia

Calidad de la evidencia	Definición
A Alta	Existe confianza alta en que el estimador del efecto está muy cercano al efecto real
B Moderada	Hay confianza moderada en el estimador del efecto: es probable que el estimador del efecto esté cercano al efecto real, pero hay la posibilidad que existan diferencias sustanciales
C Baja	La confianza en el estimador del efecto es baja: el estimador del efecto puede ser sustancialmente diferente al efecto real
D Muy baja	Hay confianza muy baja en el estimador del efecto: es muy probable que el estimador del efecto sea sustancialmente diferente al efecto real

Adaptado del *GRADE Working Group* (último acceso 23/11/2015: http://www.gradeworkinggroup.org/publications/JCE_series.htm)

30 veces mayor respecto al de la sacarosa. Se descubrió en 1937 y su uso está respaldado por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA).⁸ Su consumo se suspendió en Estados Unidos desde 1970 hasta la fecha debido a un estudio en roedores en el que se administró ciclamato combinado con sacarina arrojando riesgo potencial de cáncer de vejiga. Sin embargo, la EFSA ha revisado el tema de su seguridad sin encontrar carcinogenicidad ni efectos adversos en parámetros reproductivos, tema que fue de particular interés por sospechas de afectación en la fertilidad en animales machos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la considera libre de perjuicios para la salud. Debido a la variabilidad encontrada en humanos en la tasa de la conversión de ciclamato a su metabolito ciclohexamina, su ingesta diaria admisible (IDA) se redujo de 0 a 7 mg/kg de peso corporal al día.¹¹

Aspartame

Se sintetizó en 1965 dentro de un programa de investigación de péptidos para su uso farmacéutico. Está constituido por los aminoácidos ácido aspártico y fenilalanina en forma de un metiléster. La Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) autorizó su consumo en 1983. Es 200 veces más dulce que el azúcar y no resiste el calentamiento. Su consumo está limitado en personas con fenilcetonuria y un

reporte de la EFSA arrojó de nuevo una evaluación favorable a su consumo en 2013.^{8,12} Se ha especulado acerca de potenciales daños neurológicos y en otros sistemas por sus metabolitos, como el metanol. Sin embargo, como puede verse en el Cuadro 4, la concentración de estos metabolitos derivados de su consumo en bebidas endulzadas con aspartame es incluso inferior a la encontrada en alimentos de origen natural y de consumo común.

Acesulfame K

Fue descubierto en 1967. Tiene 180 a 200 veces más poder endulzante que la sacarosa. Es estable al calor y puede combinarse con otros edulcorantes. Resalta la percepción de sabor y frescura. No se metaboliza en el cuerpo por lo que se excreta intacto y no contiene sodio.⁸ Está autorizado por la FDA y por EFSA.¹³

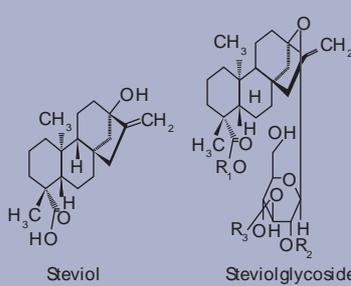
Sucralosa

Edulcorante semisintético obtenido en 1976 en Inglaterra. Tiene 400 a 600 veces más poder endulzante que el azúcar, su aporte calórico es nulo, es soluble en el agua y destaca su estabilidad al calentamiento, por lo que es apropiado para su uso en la cocina incluso en procesos de cocción.⁸ Se aprobó para su consumo en Estados Unidos en 2004. Algunos estudios destacan que no es una

Cuadro 3. Edulcorantes no calóricos disponibles actualmente en México (Continúa en la siguiente página)

Edulcorante no calórico	Poder endulzante en comparación con la sacarosa	IDA (ingesta diaria admisible, mg/kg/día)	Generalidades: composición, metabolismo y excreción	Estructura
Acelsulfame potásico	180 a 200x	15 mg/kg/día	Conformado por 5,6-dimetil-1,2,3-oxatizaina-4 (3H)-ona-2,2 dióxido. Se absorbe en el intestino delgado y es excretado por vía renal sin ser metabolizado	
Sucralosa	400x	5 mg/kg/día	Derivado de la sacarosa, compuesta por un disacárido triclorado con el nombre químico de 1,6-dicloro-1,6- dideoxi-β-D-fructofuranosil-4-chloro-4 deoxy-α-D-galactopiranosida. Se absorbe en el tubo digestivo, 85% es excretado intacto por heces fecales y el resto por vía renal	
Aspartame	200x	40 mg/kg/día	El aspartame es un dipéptido de éster metílico de L-fenilalanina y el ácido L-aspártico que lleva un grupo amino en la posición α-desde el carbono del enlace peptídico (α-aspartame). Se metaboliza en el intestino delgado y se digiere a metabolitos como L-fenilalanina, ácido aspártico y metanol o a dicetopiperazina, que es un producto de la degradación térmica del aspartame	
Sacarina	300x	5 mg/kg/día	Está conformado por 1,2-benzisothiazol- 3(2H)-uno1,1-dioxido, sal de sodio. Se absorbe intacto por el intestino y se excreta por vía renal	
Ciclamato y sus sales de sodio y calcio	30x	7 mg/kg/día	Tienen tres estructuras químicas: ácido ciclámico ciclamato y ciclamato de sodio. Ácido ciclohexilsulfamato. Se metaboliza por la flora intestinal, se absorbe y se excreta sin alterar. La tasa de conversión a su metabolito ciclohexamina depende de la capacidad metabólica de cada individuo	

Cuadro 3. Edulcorantes no calóricos disponibles actualmente en México (Continuación)

Edulcorante no calórico	Poder endulzante en comparación con la sacarosa	IDA (ingesta diaria admisible, mg/kg/día)	Generalidades: composición, metabolismo y excreción	Estructura
Glicósidos de esteviol (estevia)	300x	4 mg/kg/día	El organismo absorbe los glicósidos de esteviol y éstos pasan completamente intactos a través del tubo gastrointestinal superior, incluyendo el estómago y el intestino delgado, Una vez que los glicósidos de esteviol llegan al colon, las bacterias intestinales los hidrolizan en esteviol. Luego la vena porta absorbe el esteviol, que es metabolizado principalmente por el hígado, formando glucoronido de esteviol y posteriormente es excretado en la orina	 <p>Steviol</p> <p>Steviolglycoside</p>

Cuadro 4. Concentraciones de fenilalanina, ácido aspártico y metanol en alimentos comunes

Alimento	Fenilalanina*	Ácido aspártico*	Metanol
Bebida endulzada con aspartame (12 onzas)	90	72	18
Leche (12 onzas)	606	888	-
Plátano mediano	58	146	21
Jugo de naranja (12 onzas)	36	276	23
Jugo de tomate (12 onzas)	58	346	107

*aminoácidos.
Adaptado de EFSA Journal 2011;9(2).

molécula inerte en términos metabólicos y que podría modificar la composición de la microbiota. Los alcances y la significación de lo anterior se discutirán más adelante.^{14,15}

Glicósidos de esteviol

Estas sustancias provienen de plantas de la familia de los girasoles y son originarias de América del

Sur. La “hierba dulce” (*Stevia rebaudiana*) se ha usado en Paraguay como parte de la tradición herbolaria desde la era precolombina.⁸ El extracto de alta pureza, que es el único aprobado para su consumo generalizado como aditivo en humanos, es cerca de 300 veces más dulce que la sacarosa.¹⁶ Las hojas de la planta son tan sólo 10 a 15 veces más dulces que el azúcar; sin embargo, en dosis altas el extracto crudo de la planta se ha vinculado con subfertilidad o infertilidad, efectos en la glucemia y la presión sanguínea debido a que contiene otros compuestos con actividad biológica. Estos compuestos no están en los extractos altamente purificados.¹⁷

Edulcorantes no calóricos en la niñez y la adolescencia

Edulcorantes no calóricos y “compensación aguda” en la ingestión energética en niños y adolescentes

En términos históricos se ha debatido si el consumo de edulcorantes no calóricos en forma de precargas (administrados previo al consumo de alimentos) genera aumento de la ingesta energética.



tica. A ese potencial incremento se le denomina “efecto compensatorio”.

Birch en 1988 y Anderson en 1989 realizaron ensayos clínicos en niños evaluando precargas con edulcorantes no calóricos, comparándolos con cargas de sacarosa antes de la ingestión *ad libitum* de alimentos.^{18,19} No se encontró que el ciclamato o el aspartame afectaran la proporción de los macronutrientes de la dieta ni que incrementaran las calorías ingeridas tras la precarga, éstos fueron los “desenlaces duros” de estos estudios. Al utilizar una medición subjetiva (“desenlace blando”), como las escalas análogas visuales de hambre y saciedad (aplicadas cinco minutos antes de iniciar el almuerzo), se encontró un incremento significativo en la sensación de hambre, en el deseo de consumir alimentos y disminución de la sensación de saciedad con el aspartame. Sin embargo, esta sensación no modificó la ingesta. De manera adicional, el estudio de Birch mostró que administrado en forma de precarga, el aspartame produce, incluso, menor incremento del apetito sobre la cuantificación de la ingesta cuando se le compara con el agua. Cuando se compara con azúcar, de manera similar al agua, el aspartame tiene menor efecto de saciedad que la sacarosa, como es de esperarse por el casi nulo contenido energético del edulcorante no calórico. Podemos concluir que por sí mismo, el aspartame no generó incremento de la ingesta de alimentos en estos experimentos en niños.

Rogers y colaboradores en 2015 realizaron una revisión sistemática que incluyó una serie de estudios con 476 niños; compararon precargas en solución acuosa de diferentes edulcorantes no calóricos contra sacarosa antes de un tiempo de comida. El resultado del metanálisis mostró que la ingesta energética acumulada se redujo con las soluciones con edulcorantes no calóricos, en contraste con las precargas de sacarosa. Sin embargo, los autores reportaron un alto grado

de heterogeneidad en los métodos de los estudios incluidos. El promedio de reducción de la ingesta a favor de los edulcorantes no calóricos representa una reducción de -39 kcal.²⁰

Conclusión con base en la evidencia. En niños y adolescentes, los edulcorantes no calóricos (ciclamato y aspartame) no parecen afectar la ingestión ni producir una sobrecompensación energética cuando se administran antes de un tiempo de la comida. **Calidad de la evidencia: A.**

Edulcorantes no calóricos y variación del peso en niños y adolescentes

En 2006, Ebbeling realizó un ensayo clínico con distribución al azar en 105 adolescentes con sobrepeso u obesidad; comparó el efecto del reemplazo de bebidas azucaradas por bebidas con edulcorantes no calóricos durante 25 semanas, contra otro grupo sin reemplazo de las bebidas azucaradas.²¹ Se controló la posibilidad de cambios de la actividad física y la ingesta energética en ambos grupos para que solamente difirieran en el consumo o no de bebidas azucaradas contra endulzadas con edulcorantes no calóricos. Hubo reducción del peso y del índice de masa corporal (IMC) en el grupo con reemplazo de bebidas azucaradas por las bebidas con edulcorantes no calóricos, pero únicamente entre los participantes que se encontraban en el tercil superior de IMC. De igual manera, se observó reducción ponderal en los sujetos con mayor consumo previo de bebidas azucaradas.

En otro estudio que incluyó a 32 adolescentes (11 a 15 años) con obesidad, en el que no hubo sustitución calórica y en el que a los dos grupos se les controló la dieta en 1,500 calorías, a un grupo se le permitió el consumo restringido de bebidas azucaradas, mientras que al otro se le permitió el consumo ilimitado de bebidas endulzadas con edulcorantes no calóricos. A

diferencia del estudio previo, en este ensayo no hubo sustitución con bebidas sin calorías. Aunque ambos grupos bajaron de peso, no se encontró diferencia significativa en la reducción de la pérdida de peso entre ambos grupos. Este estudio sugiere que lo relevante en la pérdida de peso es la energía ingerida y no necesariamente la composición de la dieta. También sugiere que los edulcorantes no calóricos *per se* no inducen pérdida de peso, a menos que se evite la compensación energética a partir de otros alimentos y bebidas.²²

Ruyter y colaboradores realizaron un ensayo clínico en 641 niños (4 a 11 años) con peso normal y con seguimiento de 18 meses.²³ A un grupo se le administró una bebida azucarada (104 kcal) y al otro grupo se le sustituyó con una bebida endulzada con edulcorantes no calóricos (sucralosa y acesulfame-K), ambos del mismo volumen y dulzor. Los resultados mostraron menor ganancia de peso (que es normal en el crecimiento) en el grupo que consumió la bebida con edulcorantes no calóricos vs la bebida azucarada.²³

Conclusión con base en la evidencia. El consumo de edulcorantes no calóricos en niños y adolescentes puede ser coadyuvante en los programas de reducción y mantenimiento del peso y estilo de vida saludable acompañados de un plan de alimentación correcto y adecuado para cada individuo, siempre y cuando se evite la compensación energética. En contraste, el consumo libre de edulcorantes no calóricos sin un programa de sustitución energética tiene un efecto neutro sobre el peso. **Calidad de la evidencia: A.**

Edulcorantes no calóricos en niños y adolescentes y alteraciones en la conducta y déficit cognitivo

Al revisar la bibliografía existente se han reportado casos anecdóticos aislados de afectación cognitiva o de alteraciones de la conducta posiblemente

asociados con el consumo de edulcorantes no calóricos en niños y adolescentes. Debido a lo anterior, se analizaron estudios de casos y controles, así como ensayos clínicos controlados en una revisión extensa que Butchko y colaboradores realizaron acerca del tema.²⁴ En los estudios de mejor calidad de diseño se descartó que existiera causalidad entre el consumo de edulcorantes no calóricos y convulsiones, cefalea, alergia, tumores cerebrales, alteraciones cognitivas y del aprendizaje en niños.

Uno de los ensayos descritos y con mejor diseño, aunque de corta duración, es el estudio doble ciego de Wolraich, realizado en 1994 en niños preescolares (3 a 5 años) y escolares (6 a 10 años) que se expusieron a tres tipos de dieta: una dieta alta en sacarosa, otra alta en aspartame y otra alta en sacarina durante tres semanas.²⁵ Se evaluaron 39 parámetros del comportamiento que incluyó variables del desarrollo cognitivo y se encontró que en ningún parámetro medido hubo diferencia significativa entre los tres grupos.

Conclusión con base en la evidencia. El consumo de edulcorantes no calóricos (aspartame y sacarina) en niños y adolescentes no parece favorecer la aparición de trastornos de la conducta o déficit cognitivo. **Calidad de la evidencia: B.**

Edulcorantes no calóricos en niños y adolescentes y convulsiones en epilepsia

En la misma revisión de Butchko y colaboradores,²⁴ se describen varios ensayos clínicos con distribución al azar acerca del consumo de edulcorantes no calóricos y la aparición de convulsiones en niños y adolescentes con epilepsia. Los autores concluyeron que con base en los estudios de mayor calidad, no existen pruebas de causalidad para producir o ser un factor detonante de convulsiones en niños que ya padecen epilepsia.



Conclusión con base en la evidencia. El consumo de edulcorantes no calóricos no favorece la aparición de convulsiones en niños y adolescentes con epilepsia ni genera crisis convulsivas. **Calidad de la evidencia: A.**

Edulcorantes no calóricos en niños y adolescentes y neoplasias

Dos polémicos estudios realizados en Italia por Soffritti relacionaron el consumo de aspartame con linfoma y leucemias en ratas cuando este edulcorante se administra a dosis altas desde la etapa gestacional, continúa en la lactancia y se mantiene en los animales a lo largo de toda su vida.^{26,27} Por su relevancia, estos estudios fueron evaluados exhaustivamente por agencias regulatorias, como la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria, la Dirección de Alimentos y Fármacos y el Instituto Nacional de Cáncer, ambos de Estados Unidos. Los grupos de expertos convocados por estas instituciones llegaron a la conclusión de que estos estudios tienen serios errores metodológicos que invalidan sus conclusiones.²⁸

En relación con los estudios en humanos, existe una serie de ensayos en niños con o sin tumores, la mayor parte de ellos con diseño de casos y controles, en los que se evalúa la asociación entre el consumo de edulcorantes no calóricos y la existencia de neoplasias. Organismos internacionales enfocados en el estudio del cáncer determinaron que no hay elementos para sugerir alguna relación dosis-respuesta basada en la edad del primer consumo, el número de años de consumo o la frecuencia del mismo de edulcorantes no calóricos, sustentada en estos estudios en humanos. Además, no se han encontrado pruebas de asociación entre el consumo de aspartame y tumores, aun cuando el análisis se estratifica por subgrupos histológicos con diversos tipos de neoplasias malignas.²⁴

Conclusión con base en la evidencia. La evidencia de mejor calidad científica existente hasta ahora no sugiere que el consumo de edulcorantes no calóricos favorezca la aparición de neoplasias en niños o en otras etapas de la vida. **Calidad de la evidencia: B.**

Edulcorantes no calóricos en niños y adolescentes y urticaria o angioedema

En un ensayo multicéntrico doble ciego cruzado, en el que participaron niños y adultos (n=21) que habían tenido un evento de urticaria o angioedema atribuido potencialmente al consumo de aspartame, se les proporcionó aspartame en cápsulas (50, 300 y 600 mg) en días separados y en otro día se les administró placebo.²⁹ Dos participantes en el grupo del placebo y dos en el grupo de aspartame tuvieron alergia. No hubo diferencias estadísticamente significativas (p=0.289) entre el aspartame y el placebo para efectos adversos de aparición de urticaria o angioedema. Este estudio disminuye su calificación en el sistema GRADE por sesgo de publicación, ya que lo financió la industria de aditivos, aunque también los Institutos de Salud (NIH) de Estados Unidos. El valor del estudio radica en un buen diseño y en que se trabajó en una población seleccionada con riesgo alto de manifestar el desenlace y en la que pretendidamente se había responsabilizado al edulcorante de uno o varios eventos previos de alergias.

Conclusión con base en la evidencia. En esta revisión no se encontró ninguna evidencia de calidad de que los edulcorantes no calóricos (aspartame) causen algún tipo de alergia, urticaria o angioedema en niños, adolescentes o adultos, incluso en población que haya tenido estos síntomas con anterioridad. **Calidad de la evidencia: B.**

Edulcorantes no calóricos en niños y adolescentes y su efecto en concentraciones de fenilalanina en fenilcetonuria

Caballero y colaboradores realizaron un diseño de pre y posadministración de aspartame realizado en niños y sus padres que tenían fenilcetonuria (PKU), hiperfenilalaninemia atípica y en portadores de fenilcetonuria (heterocigotos), comparados con un grupo control de adultos sanos en el que se les proporcionaron 10 mg/kg de aspartame y posteriormente se les midieron aminoácidos plasmáticos.³⁰ No hubo cambios significativos en las concentraciones de esos aminoácidos. Estos datos indican que 10 mg/kg de aspartame pueden ser consumidos con seguridad aun por personas con hiperfenilalaninemia o fenilcetonuria que no mantienen una dieta restringida en fenilalanina. Sin embargo, no se abordó la cuestión de los efectos a largo plazo del consumo de aspartame ni las consecuencias de consumir dosis altas del mismo, solo o con otros alimentos. Lo relevante de este estudio es que aun en sujetos con riesgo alto de elevación de fenilalanina, el consumo de dosis moderadas de aspartame no modifica de manera relevante sus concentraciones. Por supuesto, lo antes descrito no implica que en esta población, y sobre todo en fenilcetonúricos homocigotos, se deba dejar de tener especial vigilancia en el consumo de alimentos que contengan aspartame y otros alimentos comunes que contienen fenilalanina, como la leche y el huevo.

Conclusión con base en la evidencia. Aun en personas con riesgo alto de padecer elevaciones de fenilalanina, el consumo de dosis moderadas de aspartame no produce elevaciones clínicamente relevantes de sus concentraciones. Su consumo en homocigotos con fenilcetonuria está restringido de acuerdo con su dieta terapéutica. **Calidad de la evidencia: B.**

Edulcorantes no calóricos y equilibrio energético

Efecto de los edulcorantes no calóricos en hormonas de saciedad y apetito

En un estudio de Steinert, realizado en 2011, se evaluó la respuesta hormonal a la administración por vía nasogástrica de glucosa, fructosa, sucralosa, aspartame y acesulfame-K en sujetos sanos, en concentraciones equivalentes en dulzor a 50 g de glucosa, utilizando agua como control.³¹ Los edulcorantes no calóricos fueron equivalentes al agua y no repercutieron en las concentraciones hormonales de grelina, péptido YY (PYY) y del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1) ni en la escala visual análoga aplicada para medir hambre y saciedad. Ma, en 2012, realizó un estudio similar con sucralosa en sujetos sanos y con normopeso midiendo polipéptido inhibidor gástrico (GIP), GLP1, glucosa, insulina y velocidad de vaciamiento gástrico, sin encontrar diferencias cuando se comparó la solución de sucralosa con solución salina.³² Algunos estudios reportan variaciones mínimas, aparentemente sin relevancia clínica, en valores de GLP1, particularmente con sucralosa y con bebidas dietéticas endulzadas con una mezcla de sucralosa y acesulfame-K.³³ Sin embargo, este resultado no ha sido constante en todos los estudios, como puede comprobarse en las referencias.³⁴ Hay una serie de estudios que utilizan escalas visuales análogas para evaluar el efecto del consumo de edulcorantes no calóricos en el hambre y la saciedad, que no muestran que estas sustancias aumenten la sensación de hambre o el apetito o que produzcan efectos en el equilibrio energético.^{19,31,35}

Conclusión con base en la evidencia. La administración de edulcorantes no calóricos (sucralosa, aspartame y acesulfame-K) tiende a producir un efecto neutro o con mínimas variaciones en la mayor parte de las hormonas intestinales regu-



ladoras del hambre y la saciedad. En algunos estudios se apreciaron incrementos en las concentraciones de GLP1 cuya significación clínica está por aclararse. **Calidad de la evidencia: B.**

Efecto de los edulcorantes no calóricos en la variación del peso

Otro de los elementos controvertidos en el debate académico de los últimos años es si el consumo de edulcorantes no calóricos puede favorecer la ganancia ponderal reflejada en incremento del IMC. Uno de los trabajos que mejor ilustra el contraste entre los estudios observacionales⁴ y los estudios de intervención controlados es la revisión sistemática con metanálisis de Miller realizada en 2014.³⁶ En la primera parte de su revisión exhaustiva se analizan nueve estudios prospectivos de cohorte. En ellos se aprecia que la ingesta de edulcorantes no calóricos no se asocia con incremento del peso corporal o de la masa grasa, pero sí se relaciona con aumento discreto en la asociación cuando el parámetro del desenlace es el IMC. Por el contrario, en la segunda parte del metanálisis se revisan 15 ensayos clínicos con distribución al azar. En ellos se evalúa el consumo de diferentes edulcorantes no calóricos y su utilización experimental en programas de reducción de peso. La evaluación del desenlace mostró reducción modesta de todos los desenlaces, incluido el peso corporal, la masa grasa y la circunferencia de la cintura.

Rogers y colaboradores, en 2015, publicaron una nueva revisión sistemática con metanálisis dividida en tres secciones: la primera reúne siete estudios observacionales, la segunda agrupa 43 estudios de intervención aguda o de corto plazo y la tercera conjunta 12 publicaciones de ensayos clínicos controlados.²⁰ En el apartado de los estudios epidemiológicos-observacionales se encontró una ligera tendencia a la asociación entre el incremento en el IMC y el consumo de edulcorantes no calóricos; sin embargo, esta

asociación no alcanzó significación estadística y esa tendencia suele explicarse por la hipótesis de la “causalidad inversa”. Posteriormente se muestran los datos provenientes de estudios que analizan el consumo de precargas con edulcorantes no calóricos antes de la ingestión, con el objeto de demostrar si en una temporalidad aguda o de corto plazo existe o no tendencia a aumentar el consumo de alimentos (efecto compensatorio), posterior a esa precarga. El resultado es que no se produce incremento en el ingreso calórico con el consumo de edulcorantes no calóricos. Incluso se aprecia una tendencia a reducir el ingreso energético, que no llega a ser significativa. En sentido estricto, al analizar los estudios con mejor nivel de diseño, el efecto del consumo de los edulcorantes no calóricos no parece estimular mecanismos que aumenten la ingesta de una mayor cantidad de alimentos. En la última sección, los autores incluyen los ensayos clínicos con distribución al azar a largo plazo. El análisis final del desenlace permite apreciar que los edulcorantes no calóricos aplicados en programas de reducción de peso que sustituyen a la sacarosa o a otros edulcorantes con contenido energético favorecen la pérdida de peso de manera modesta, pero significativa ($p=0.004$).

El análisis de los ensayos controlados con distribución al azar^{18,19,21,22,31,32,35,37} es razonablemente consistente y el contraste de sus resultados con los arrojados por los estudios observacionales graduados como de menor nivel es evidente,^{38,39} ya que en los ensayos controlados con distribución al azar se evita un sinnúmero de variables de confusión.

Conclusión con base en la evidencia. El consumo *ad libitum* de los edulcorantes no calóricos mantiene un efecto neutro en el peso corporal. Su consumo racional en programas de control de peso con sustitución de endulzantes calóricos puede contribuir a la reducción ponderal

en programas supervisados de pérdida y mantenimiento del peso y estilo de vida saludable.

Calidad de la evidencia: A.

Edulcorantes no calóricos en diabetes

Consumo de edulcorantes no calóricos en personas con diabetes y cambios en el control glucémico

Se ha publicado un buen número de estudios con diferentes diseños metodológicos y de diversa duración en cuanto al consumo de edulcorantes no calóricos en personas con diabetes tipo 1 o 2.^{35,40-42} Asimismo, también se han realizado trabajos para determinar si estas sustancias pueden incrementar o disminuir la incidencia de diabetes o alteraciones en el metabolismo de la glucosa.^{43,44} Todos estos estudios pretenden evaluar el efecto del consumo de uno o varios de estos edulcorantes en los valores de la glucosa en ayuno y en la posprandial, en la curva de tolerancia a la glucosa o determinar variaciones en la insulina plasmática o la sensibilidad a la misma. En otros ensayos se evalúa su efecto en la hemoglobina glucosilada (HbA1C).^{39,40,45,46} También se ha buscado determinar la influencia de estas moléculas en personas sin alteraciones de la glucosa para detectar modificaciones en el corto, mediano y largo plazos, tratando de dilucidar si los edulcorantes no calóricos inducen cambios metabólicos que favorecen o no la aparición de diabetes o alteraciones en la tolerancia a la glucosa.^{35,47,48}

En estudios epidemiológicos individuales (no experimentales),⁴³ así como en revisiones sistemáticas con metanálisis que incluyen exclusivamente trabajos observacionales, en muchos de ellos se exhibe un vínculo entre el consumo de edulcorantes no calóricos y la aparición de diabetes o de intolerancia a la glucosa. Sin embargo, cuando se eliminan las variables de confusión, esta asociación estadística se disipa total o parcialmente en la mayor parte de estos estudios. Para ilustrar lo anterior se tomó este

ejemplo: una revisión sistemática reciente con metanálisis de 17 estudios de cohorte³⁸ obtuvo un riesgo relativo (RR) de 1.25 de incidencia de diabetes en consumidores de edulcorantes no calóricos. Ello significaría un incremento de 25% del riesgo de padecer diabetes en los consumidores habituales a diferencia de quienes no los consumen. Sin embargo, al eliminar la variable de confusión de obesidad, este RR disminuye a 1.08, lo que implicaría un incremento del riesgo menor de sólo 8%. Además, el metanálisis muestra alta heterogeneidad entre estudios ($I^2=64\%$), lo que indica que los mismos son muy diferentes entre sí. En otros estudios similares este efecto se disipa por completo al eliminar los factores de confusión.⁴⁴ Asimismo, no puede establecerse una relación causa-efecto entre diabetes y el consumo de edulcorantes no calóricos con base en los estudios con este diseño. Los estudios observacionales tienen la limitante de que únicamente establecen una asociación (no necesariamente causal) entre el consumo de edulcorantes no calóricos y la incidencia de diabetes. Al eliminar algunos factores de confusión esta asociación claramente tiende a disiparse. Es muy importante considerar el llamado "efecto de causalidad inversa", que presupone que personas con factores de riesgo de diabetes (o con diabetes establecida) tienden a consumir con más frecuencia bebidas endulzadas con edulcorantes no calóricos que la población sin diabetes o sin obesidad. Ello implicaría que el consumo de edulcorantes no calóricos podría ser consecuencia de tener diabetes o de tener sus factores de riesgo, más que la causa de la misma. Asimismo, puede pensarse que aunque fuese tan sólo 8% el incremento de riesgo, éste podría tener alguna relevancia clínica. Debido a que en los estudios de mayor calidad de diseño (ensayos clínicos con distribución al azar) no se ha encontrado relación alguna con la producción de intolerancia a la glucosa o diabetes, podría afirmarse que aun ese 8% es probable se deba a variables de confusión no detectadas por los autores del estudio.



A continuación se sintetizan los resultados de los ensayos clínicos con distribución al azar.^{33,35,41,45,46,49,50} La práctica de la medicina basada en la evidencia considera al ensayo clínico con distribución al azar el patrón de referencia para valorar la eficacia, la seguridad y sobre todo la relación causa-efecto con mayor validez para tomar decisiones sanitarias. Los estudios de este tipo calificados en nuestro análisis con bajo riesgo de sesgos mostraron un efecto neutro en el metabolismo glucídico cuando se les comparó con placebo o con agua.

Varios investigadores estudiaron el efecto en las hormonas intestinales y el metabolismo de la glucosa. Algunos edulcorantes no calóricos pudieran no ser inertes en términos endocrinológicos. Se han mostrado efectos *in vitro* e *in vivo* en la respuesta cefálica en las concentraciones de insulina por el estímulo en los receptores del dulzor en la lengua, modificaciones en las concentraciones de hormonas intestinales, como el GLP1 al contacto con receptores del dulzor en el intestino, cambios en el transporte de glucosa en el enterocito o incluso pequeñas modificaciones en el área bajo la curva (AUC) de insulina.³³ Sin embargo, aunque algunos de estos hallazgos alcanzan significación estadística, a juicio de la mayoría de los expertos en endocrinología y metabolismo, estos cambios son tan pequeños que no parecen tener relevancia clínica alguna ni a favor ni en contra de la salud humana. Es indispensable continuar investigando esta área del conocimiento y es preciso distinguir entre la relevancia estadística y la significación clínica, de acuerdo con la magnitud del efecto en cuestión.

Conclusión con base en la evidencia. En algunos estudios observacionales se reporta asociación entre el consumo de edulcorantes no calóricos y la incidencia de diabetes. Sin embargo, este efecto estadístico puede atribuirse a un efecto de causalidad inversa, porque cuando se eliminan

los factores de confusión, tiende a disiparse. **Calidad de la evidencia: B.** Como se verá en el siguiente párrafo, los estudios de mayor jerarquía en su diseño sugieren que esta asociación no es causal.

En ensayos clínicos controlados, en sujetos sanos y en diabéticos, los edulcorantes no calóricos tienen un efecto neutro en el control glucémico.⁵¹ Más aún, en ensayos clínicos con distribución al azar que estudian la sustitución de azúcares simples por edulcorantes no calóricos se observa una tendencia a mejorar el control metabólico en diabéticos tipo 1 y 2. Con base en lo anterior, no puede establecerse un vínculo causal entre edulcorantes no calóricos y la aparición de diabetes. **Calidad de la evidencia: A.**

Consumo de edulcorantes no calóricos y su efecto en la microbiota intestinal: implicaciones en el metabolismo de la glucosa

Aunque ésta es un área del conocimiento que en años recientes ha despertado un enorme interés, son escasos los trabajos con diseño y calidad satisfactorios en relación con los edulcorantes no calóricos y su efecto en la microbiota intestinal y los datos existentes han generado confusión debido a varios factores. Es pertinente precisar que en ocasiones no se toman en cuenta las características genéticas y de hábitos alimentarios de los sujetos de estudio, ni la especificidad bacteriana en relación con los géneros y las especies de los microorganismos detectados en cada estudio. Algunos investigadores generalizan divisiones simplistas entre “bacterias buenas y bacterias malas”; en realidad el espectro de los microorganismos es mucho más complejo de acuerdo con las afecciones que se estudien y la abundancia y tipo de microbiota.^{52,53}

En 2014, una publicación encabezada por Suez, en Israel, tuvo una secuencia de estudios realizados en ratones y en humanos.¹⁰ Se admi-

nistraron diversas dosis de sacarosa y glucosa y se compararon con sacarina, sucralosa y aspartame en ratas de 10 semanas de vida con peso normal. En resumen, a los animales a los que se les administraron estos tres edulcorantes no calóricos tuvieron intolerancia a la glucosa; este efecto fue marcadamente mayor con la sacarina. Estos efectos se repitieron en ratas obesas y se encontró alteración metabólica independientemente del índice de masa corporal. Sin embargo, en el resto de los estudios sólo se usó sacarina como “modelo”, por lo que las conclusiones no pueden extrapolarse a los otros dos compuestos.

Se administraron antibióticos para modificar la microbiota intestinal y se encontró que la sacarina aumentaba la población de bacteroidetes y disminuía la de firmicutes, con modificación desfavorable en la producción de ácidos grasos de cadena corta, caracterizada por incremento del acetato y propionato en relación con mayor consumo de sacarina. En síntesis, en los ratones con dosis de sacarina en límites superiores de la IDA para humanos se produjeron cambios en la microbiota, a los que se atribuyó el deterioro en la tolerancia a la glucosa. Curiosamente, los autores luego extrapolaron estos efectos también a los otros edulcorantes no calóricos, efectos que en su experimento no se encontraron.

En el mismo artículo también se presenta un estudio transversal en humanos que comparó consumidores a largo plazo contra no consumidores de edulcorantes no calóricos. Se les realizaron evaluaciones de la microbiota intestinal y se encontraron diferencias cuantitativas y cualitativas, así como mayor frecuencia de alteraciones asociadas con el síndrome metabólico en los consumidores habituales. La interpretación de estos hallazgos se vuelve incierta en función del mencionado factor de “causalidad inversa” propio de los estudios observacionales no controlados. Además, no se tipificaron las

características genéticas y de estilo de vida de cada paciente.

Por último, el artículo muestra un experimento en el que en 4 de 7 voluntarios sanos se reportó deterioro en la curva de tolerancia a la glucosa al administrar durante una semana 360 mg/día de sacarina, también administrada al límite superior de la IDA. Los autores concluyeron que los edulcorantes no calóricos se vinculan con intolerancia a la glucosa y, por tanto, con la génesis de diabetes a través de un mecanismo de disbiosis intestinal.

Al analizar el método reportado en esta publicación, resulta inadecuado extrapolar los resultados de un edulcorante (sacarina) a otros, en los que no se encuentra el efecto nocivo en el metabolismo de la glucosa. Las características de los animales de estudio en algunos aspectos son diferentes a los de la vida real: animales alimentados con 60% de su energía proveniente de grasas en algunos casos, patrones de alimentación bajos en fibra y proteína que también influyen en la población bacteriana. En algunas partes de los experimentos los roedores se encontraban libres de gérmenes por exposición a antibióticos, además de que se les administraron dosis atípicamente elevadas de sacarina, entre otras situaciones.

En cuanto a los experimentos efectuados en humanos por el grupo de Suez, la primera parte se realizó a través de un estudio observacional. Este diseño habitualmente tiene el inconveniente de no eliminar por completo las variables de confusión; en otros estudios los consumidores de edulcorantes no calóricos muestran otros patrones de alimentación y salud en contraste con los no consumidores, por los que los cambios en la microbiota y sus características metabólicas también pueden ser diferentes por otros factores más allá del consumo de edulcorantes no calóricos. En



Reg. 309M2014 SSA IV

**CONTROLA LA HIPERTENSION
Y REDUCE
EL RIESGO ATEROTROMBICO**

✦ **Eficacia antihipertensiva ARA II
a lo largo de 24 horas ¹**

✦ **Beneficios metabólicos
comprobados**

- Controla la hipertensión arterial
- Disminuye el colesterol LDL
- Disminuye los triglicéridos
- Disminuye la glicemia
- Disminuye la hemoglobina glucosilada
- Disminuye la resistencia a la insulina

REFERENCIAS: 1. Burnier M. Telmisartán: a Different Angiotensin II Receptor Blocker. Protecting a Different Population?. The Journal of International Medical Research. 37(6): 1662-1679, 2009. 2. Wago, T. et al. Improvement of endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes after treatment with telmisartán. Hypertension Research. 33: 796 – 801, 2010. 3. Reporte del estudio de bioequivalencia de Telmisartán tabletas BK-REP-11-047.



RaaS[®]
Telmisartán

**EL ANTIHIPERTENSIVO
CON BENEFICIOS
METABÓLICOS**

Línea
cardiometabólica

LIOMONT
ÉTICA FARMACÉUTICA DESDE 1938



todo caso existe una asociación estadística y no necesariamente una relación de causalidad. Por otro lado, no se especifica qué tipo y dosis de los diversos edulcorantes existentes consumirían estos 381 sujetos, lo que hace difícil la interpretación de los resultados.

Otra consideración pertinente es que la muestra en la que se evaluaron experimentalmente las alteraciones de la tolerancia a la glucosa con la sacarina en humanos y sus cambios en los microorganismos intestinales fue muy reducida (siete sujetos) y no tuvo un grupo control que permitiese la comparación. Por último, llama la atención que la sacarina se haya utilizado como patrón representativo de los edulcorantes no calóricos cuando actualmente es de los menos utilizados y generalmente se consume a dosis mínimas mezcladas con otros edulcorantes no calóricos.

Conclusión con base en la evidencia. Parece razonable hipotetizar que el consumo de ciertos edulcorantes no calóricos (a excepción del aspartame, ya que se considera que los aminoácidos esenciales de los que está compuesto no llegarían al intestino) a dosis altas pueda producir cambios en la microbiota intestinal. La pregunta que deriva de estos hallazgos es si existe algún efecto en el metabolismo de los carbohidratos. Llama mucho la atención que estos resultados no concuerdan con los ensayos controlados con distribución al azar que con mejor diseño, mejores controles y mayor población también miden desenlaces similares: concentraciones de glucemia, HbA1C y otros relacionados. Estos ensayos controlados con distribución al azar se han realizado en poblaciones más amplias, aleatorizadas y con mejor control de factores de confusión. El papel de la disbiosis como factor causal de la intolerancia a la glucosa deberá evaluarse y estudiarse con más profundidad. Ésta es un área de investigación interesante y promisoría, pero

aún en etapas muy incipientes para su clara interpretación. A raíz del estudio de Suez, actualmente se realizan algunos ensayos clínicos con un diseño más adecuado para contestar la pregunta de si los edulcorantes no calóricos modifican favorable o desfavorablemente la microbiota en relación con el metabolismo energético. **Calidad de la evidencia: D.**

Edulcorantes no calóricos en diferentes enfermedades

Edulcorantes no calóricos en fenilcetonuria

La presentación comercial de aspartame para uso de mesa y los productos que lo contienen deben tener en su envase individual una advertencia que en general señale: “contiene aspartame, su consumo en fenilcetonuria no es recomendado”.

Un bolo único de aspartame administrado a dosis altas produce cambios en algunos parámetros bioquímicos, incluyendo concentraciones de aminoácidos en plasma y de neurotransmisores en el sistema nervioso central. Los análisis de seguridad en animales y humanos, incluidas personas heterocigotas para fenilcetonuria, no han arrojado efectos adversos de estos dos aminoácidos que lo componen ni de sus productos de descomposición, como el metanol o la dicetopiperazina, ni cambios en la fisiología corporal aun a dosis tan altas como 4,000 mg/kg/día. Las concentraciones séricas de sus componentes metabólicos, a dosis de 50 mg/kg, no exceden las encontradas después de una alimentación normal.^{39,54} Incluso en personas homocigotas para fenilcetonuria (niños y adultos), es bien tolerado un consumo menor a 45 mg/kg/día.⁵⁵⁻⁵⁸

En el caso de personas homocigotas con fenilcetonuria, la restricción de aspartame deberá ir de acuerdo con los lineamientos generales de una dieta especial, que por lo común restringiría fuentes naturales de alimentos con fenilalanina,

como huevo, leche, carne, pescado y algunas leguminosas como las lentejas.

En general, el consumo de productos que contengan aspartame durante la gestación se considera seguro para fenilcetonúricos, tanto para las mujeres sanas como para las heterocigóticas. Las mujeres con diagnóstico establecido de fenilcetonuria (homocigóticas) deben continuar absteniéndose de consumir aspartame. Otros componentes del aspartame como el metanol no son tóxicos para el feto a las dosis de aspartame consumidas en humanos. Aparte del aspartame, no existe restricción alguna para los otros edulcorantes no calóricos en fenilcetonuria.

Conclusión con base en la evidencia. En individuos con diagnóstico de fenilcetonuria homocigótica deberá restringirse el consumo de aspartame. En personas heterocigóticas para fenilcetonuria (niños y adultos) es bien tolerado un consumo menor a 45 mg/kg/día; sin embargo, esta cantidad debe reducirse de acuerdo con la cantidad de fenilalanina contenida en la dieta especial para estos sujetos. **Calidad de la evidencia: A.**

Edulcorantes no calóricos en enfermedad renal

En el rubro de la enfermedad renal se encuentra de nuevo una aparente divergencia entre estudios observacionales/epidemiológicos contra lo encontrado en trabajos de mayor calidad en la gradación de la evidencia, como los ensayos controlados con distribución al azar. Una revisión sistemática con metanálisis de estudios observacionales analizó a una población de personas que consumían refrescos endulzados con edulcorantes no calóricos o con azúcar, comparándola con controles que no consumían o que tenían muy bajo consumo.⁵⁹ Los resultados mostraron aumento de 33% en el riesgo de padecer disminución del filtrado glomerular o elevaciones de las concentraciones

de creatinina en los consumidores de bebidas con edulcorantes no calóricos, comparado con los controles no consumidores (RR de 1.33, CI 0.82-2.15). La composición de los estudios incluidos mostró alta heterogeneidad entre ellos (12 de 84%). Asimismo, la asociación positiva entre consumo de edulcorantes no calóricos y el deterioro renal no fue estadísticamente significativa ($p=0.25$). Además, los consumidores de bebidas con azúcar mostraron asociación positiva de mayor intervalo (de 1.58) para padecer daño renal que los no consumidores. Esta asociación entre bebidas azucaradas y el daño renal sí fue significativa, aunque limítrofe ($p=0.05$). Es de subrayarse que en ambos análisis estadísticos se encontró gran heterogeneidad entre los estudios, tanto en la manera de evaluar el nivel de consumo de bebidas azucaradas como en la manera de medir el deterioro de la función renal. Como puede observarse en el caso de los edulcorantes no calóricos, los intervalos de confianza (IC) fueron muy amplios y cruzaron la frontera de la unidad. Como en el caso de los estudios observacionales de edulcorantes no calóricos en asociación con obesidad y diabetes, la tendencia observada en estos estudios epidemiológicos parece deberse a los fenómenos de causalidad inversa.

En personas diabéticas con insuficiencia renal crónica, posterior a su procedimiento periódico de hemodiálisis, se realizó un ensayo controlado con distribución al azar en el que después del consumo de aspartame se evaluó un aumento significativo de fenilalanina y tirosina una y dos horas después de su administración, comparadas con la administración de 300 mL de leche y placebo.⁶⁰ Este estudio mostró que los incrementos en fenilalanina fueron iguales a los que se produjeron después de la administración de leche como comparador. Las elevaciones de aminoácidos ocurrieron en el intervalo habitual que se observa en el estado posprandial en sujetos sanos. La dosis adminis-



trada fue superior a la habitual (equivalente a 10 sobres de aspartame).

Conclusión con base en la evidencia. Se concluyó que en los estudios observacionales en los que se evaluó una asociación potencial entre el consumo de edulcorantes no calóricos y la aparición de insuficiencia renal crónica no se encontró consistencia estadística suficiente siquiera para establecer una asociación. **Calidad de la evidencia: C.**

El aspartame puede consumirse con seguridad por pacientes con insuficiencia renal crónica, incluso por los que están en hemodiálisis. No se ha reportado ninguna restricción para los otros edulcorantes no calóricos. **Calidad de la evidencia: A.**

Edulcorantes no calóricos y neoplasias

A pesar de que algunos estudios en animales, ya mencionados en otras secciones de este documento, sugieren alguna asociación entre el consumo de edulcorantes no calóricos y la generación de tumores hematológicos o en el sistema nervioso central, los estudios epidemiológicos (incluidos los ensayos de casos y controles o prospectivos en humanos con grandes cohortes) no muestran evidencia de asociación entre el consumo de edulcorantes no calóricos y la aparición de cáncer en algún tejido.^{34,61-64}

Un ejemplo es el análisis que hace el Instituto Nacional del Cáncer en Estados Unidos. Esta organización examinó los datos del estudio de alimentación y salud de un grupo de más de un millón de jubilados (*NIH-AARP Diet and Health Study*). El aumento en el consumo de bebidas que contienen edulcorantes no calóricos no se asoció con linfoma, leucemia o cáncer cerebral.⁶⁵

Conclusión con base en la evidencia. La información científica aportada hasta ahora por las

organizaciones mundiales no muestra asociación entre consumo de edulcorantes no calóricos y neoplasias en humanos. **Calidad de la evidencia: B.**

Edulcorantes no calóricos en hepatopatías

El consumo de diversos edulcorantes no calóricos en personas con daño hepático no parece generar su restricción en las guías de manejo. Sin embargo, por su composición de aminoácidos se ha estudiado con mayor atención al aspartame.

Comparados con el consumo de aspartame, se encontraron cambios significativos que empeoraron el índice de encefalopatía únicamente tras la ingestión de leche. Al medir las concentraciones de metanol y ácido fórmico, éstos no fueron diferentes que el placebo en el caso de consumo de aspartame. Se encontraron elevaciones significativas de fenilalanina con la ingestión de aspartame, comparada con la leche y el placebo, así como disminución de los aminoácidos de cadena ramificada y aminoácidos aromáticos. La conclusión es que aunque el consumo de dosis moderadamente altas de aspartame incrementa las concentraciones de fenilalanina en pacientes con insuficiencia hepática, no se generan efectos en encefalopatía y puede consumirse con seguridad por pacientes con encefalopatía que estén clínicamente estables.⁶⁶

Conclusión con base en la evidencia. A pesar del contenido de aminoácidos, el consumo de aspartame está permitido en encefalopatía hepática, ya que no altera el patrón de aminoácidos. **Calidad de la evidencia: A.**

Infertilidad masculina

En el pasado se tomaron algunas precauciones en el consumo de ciclamato por evidencias de la disminución en la fertilidad en animales machos. En atención a ese antecedente, un estudio de casos con hombres infértiles *versus* controles

sanos evaluó la existencia de ciclamato y sus metabolitos en la orina, así como su consumo a través de encuestas de frecuencia de alimentos, sin encontrar ninguna asociación entre el consumo o la existencia de ciclamato en la orina entre los casos y los controles.^{11,24}

Conclusión con base en la evidencia. El consumo de ciclamato no parece estar asociado con infertilidad en varones humanos. **Calidad de la evidencia: B.**

Edulcorantes no calóricos y caries

En ensayos clínicos controlados *in vivo* e *in vitro* (en animales y en humanos) y en estudios de casos y controles no se encontró causalidad entre la exposición a edulcorantes no calóricos y caries.^{67,68} Más aún, ante el incremento del consumo de azúcares que contribuye a la caries dental, los edulcorantes no calóricos aparecen como una opción debido a que no son metabolizados por las bacterias orales y, por tanto, no son cariogénicos. Incluso alguno de ellos, como estevia, parece inhibir el metabolismo bacteriano. Un polialcohol, el xilitol, también ha demostrado interferir con el crecimiento bacteriano y reducir la incidencia de caries.⁸

Conclusión con base en la evidencia. Los edulcorantes no calóricos (compuestos puros sin los acarreadores –por ejemplo, dextrosa– que normalmente se usan en los productos comerciales) no causan caries y su consumo puede ser recomendable como alternativa al consumo de sacarosa, jarabes de alta fructosa, fructosa y maltosa para la prevención de caries. **Calidad de la evidencia: A.**

RESUMEN Y CONCLUSIÓN FINAL

La posición de la Academia de Nutrición y Dietética es que los consumidores pueden disfrutar de manera segura de una amplia gama de

edulcorantes nutritivos y no nutritivos cuando se consumen dentro de un plan de alimentación guiado por las recomendaciones de nutrición federales actuales, como los Lineamientos Dietarios de Referencia, así como los planes y metas de salud individuales y la preferencia personal.

Todos los edulcorantes no calóricos y bajos en calorías consumidos en la actualidad han pasado por estrictas pruebas de inocuidad. El proceso regulatorio por el que pasan los edulcorantes no calóricos es escrupuloso y obtener la autorización para su consumo es un proceso científico robusto que llega a tomar hasta 20 años. Todos los aditivos tienen una ingesta diaria admisible (IDA) que representa un lineamiento cuantitativo para propósitos de seguridad y salud.

La evidencia científica actual indica que no existe relación entre el consumo de edulcorantes no calóricos y la aparición de enfermedades no contagiosas. Estudios muy recientes realizados con humanos analizaron la posible relación epidemiológica entre el consumo de edulcorantes no calóricos y diferentes tipos de cáncer, sin encontrar ningún tipo de relación o tendencia. Su consumo no se relacionó con enfermedades cardiovasculares, neurológicas o alguna alteración o efectos relacionados con el embarazo. Por tanto, su consumo en las cantidades indicadas no representa un riesgo a la salud a la luz de la evidencia científica disponible.

A pesar de que los edulcorantes no calóricos comparten características comunes, como su intenso sabor dulce, cada una de las moléculas disponibles en México tiene características individuales, por lo que no es conveniente hacer generalizaciones de todas como si fueran iguales, sin atender a sus cualidades particulares. Los estudios moleculares de la última década muestran que estos aditivos no son metabólicamente inertes; es decir, pueden modificar algunos ejes hormonales y también podrían influir en la



microbiota intestinal. En apariencia, algunas de estas modificaciones pudieran tener significación estadística, pero su relevancia clínica no se ha demostrado en ensayos clínicos controlados con distribución al azar ni en las revisiones sistemáticas con metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados. Los avances de la investigación en este campo seguramente despejarán las interrogantes que se plantean.

La educación del consumidor acerca de estos productos debe fortalecerse de manera rigurosa y objetiva, basada en la mejor evidencia científica y en procesos regulatorios. Las administraciones y sociedades científicas responsables deben difundir información clara y objetiva acerca de los edulcorantes no calóricos en sus páginas web y redes sociales y publicar materiales educativos que contribuyan a esclarecer las dudas y eliminar la desinformación prevalente.

REFERENCIAS

1. Codex Alimentarius. 2007. CAC/GL 62-2007. Disponible en: www.codexalimentarius.org/input/download/.../CXG_062e.pdf
2. Rogers PJ, Carlyle JA, Hill AJ, Blundell JE. Uncoupling sweet taste and calories: comparison of the effects of glucose and three intense sweeteners on hunger and food intake. *Physiol Behav* 1988;43:547-552.
3. Rolls BJ. Effects of intense sweeteners on hunger, food intake, and body weight: a review. *Am J Clin Nutr* 1991;53:872-878.
4. Fowler SP, Williams K, Resendez RG, Hunt KJ, et al. Fueling the obesity epidemic? artificially sweetened beverage use and long-term weight gain. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:1894-1900.
5. Egan JM, Margolskee RF. Taste cells of the gut and gastrointestinal chemosensation. *Mol Interv* 2008;8:78-81.
6. Oñate-Ocaña LF, Ochoa-Carrillo FJ. Sistema GRADE para clasificar nivel de evidencia y grado de las recomendaciones para la elaboración de guías de buena práctica clínica. *Cirugía y Cirujanos* 2009;77:417-419.
7. del Consumidor PF. NORMA Oficial Mexicana NOM-218-SSA1-2011, Productos y servicios. Bebidas saborizadas no alcohólicas, sus congelados, productos concentrados para prepararlas y bebidas adicionadas con cafeína. Especificaciones y disposiciones sanitarias. Métodos de prueba.
8. Serra-Majem L, Riobó-Serván P, Belmonte-Cortés S, Anadón-Navarro A, et al. Chinchón declaration; decalogue on low-and no-calorie sweeteners (LNCS). *Nutr Hosp* 2014;29:719-734.
9. Vavasour E. Saccharin and its salts. *WHO Food Additives Series* 1993;32:105-133.
10. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* 2014;514:181-186.
11. Food ECSCo. Revised opinion on cyclamic acid and its sodium and calcium salts. SCF/CS/EDUL/192 final. 2000;1-8.
12. Authority EFS. Scientific opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). *EFSA Journal* 2013;11:3496.
13. FOOD EECSCO. Opinion re-evaluation of acesulfame K with reference to the previous SCF opinion of 1991. *European Commission* s2000.
14. Schiffman SS, Rother KI. Sucralose, a synthetic organochlorine sweetener: overview of biological issues. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2013;16:399-451.
15. EFSA Panel on dietetic products NaAN. Scientific opinion on the substantiation of health claims related to intense sweeteners and contribution to the maintenance or achievement of a normal body weight (ID 1136, 1444, 4299), reduction of post-prandial glycaemic responses (ID 4298), maintenance of normal blood glucose concentrations (ID 1221, 4298), and maintenance of tooth mineralisation by decreasing tooth demineralisation (ID 1134, 1167, 1283) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2011;9:2229.
16. Gardana C, Simonetti P, Canzi E, Zanchi R, Pietta P. Metabolism of stevioside and rebaudioside A from stevia rebaudiana extracts by human microflora. *J Agric Food Chem* 2003;51:6618-6622.
17. Aguilar F, Charrondiere UR, Dusemund B, Galtier P, et al. Scientific opinion on the safety of steviol glycosides for the proposed uses as a food additive. *EFSA Journal* 2010;8:1537.
18. Birch LL, McPhee L, Sullivan S. Children's food intake following drinks sweetened with sucrose or aspartame: time course effects. *Physiol Behav* 1989;45:387-395.
19. Anderson GH, Saravis S, Schacher R, Zlotkin S, Leiter LA. Aspartame: effect on lunch-time food intake, appetite and hedonic response in children. *Appetite* 1989;13:93-103.
20. Rogers PJ, Hogenkamp PS, de Graaf C, Higgs S, et al. Does low-energy sweetener consumption affect energy intake and body weight quest? a systematic review, including meta-analyses, of the evidence from human and animal studies. *Int J Obes* 2016;40:381-394.
21. Ebbeling CB, Feldman HA, Osganian SK, Chomitz VR, et al. Effects of decreasing sugar-sweetened beverage consumption on body weight in adolescents: a randomized, controlled pilot study. *Pediatrics* 2006;117:673-680.

22. Williams CL, Strobino BA, Brotanek J. Weight control among obese adolescents: a pilot study. *Int J Food Sci Nutr* 2007;58:217-230.
23. Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, Katan MB. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *N Engl J Med* 2012;367:1397-1406.
24. Butchko HH, Stargel WW, Comer CP, Mayhew DA, et al. Aspartame: review of safety. *Regul Toxicol Pharmacol* 2002;35:1-93.
25. Wolraich ML, Lindgren SD, Stumbo PJ, Stegink LD, et al. Effects of diets high in sucrose or aspartame on the behavior and cognitive performance of children. *N Engl J Med* 1994;330:301-307.
26. Soffritti M, Belpoggi F, Tibaldi E, Esposti DD, Lauriola M. Life-span exposure to low doses of aspartame beginning during prenatal life increases cancer effects in rats. *Environ Health Perspect* 2007;115:1293-1297.
27. Soffritti M, Belpoggi F, Manservigi M, Tibaldi E, et al. Aspartame administered in feed, beginning prenatally through life span, induces cancers of the liver and lung in male Swiss mice. *Am J Ind Med* 2010;53:1197-1206.
28. Authority EFSA. Statement of EFSA on the scientific evaluation of two studies related to the safety of artificial sweeteners. *EFSA Journal* 2011;9:2089.
29. Geha R, Buckley C, Greenberger P, Patterson R, et al. Aspartame is no more likely than placebo to cause urticaria/angioedema: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:513-520.
30. Caballero B, Mahon BE, Rohr FJ, Levy HL, Wurtman RJ. Plasma amino acid levels after single-dose aspartame consumption in phenylketonuria, mild hyperphenylalaninemia, and heterozygous state for phenylketonuria. *J Pediatr* 1986;109:668-671.
31. Steinert RE, Frey F, Töpfer A, Drewe J, Beglinger C. Effects of carbohydrate sugars and artificial sweeteners on appetite and the secretion of gastrointestinal satiety peptides. *Br J Nutr* 2011;105:1320-1328.
32. Ma J, Bellon M, Wishart JM, Young R, et al. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin hormone release in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;296:735-739.
33. Pepino MY, Tiemann CD, Patterson BW, Wice BM, Klein S. Sucralose affects glycemic and hormonal responses to an oral glucose load. *Diabetes Care* 2013;36:2530-2535.
34. Brown RJ, Walter M, Rother KI. Ingestion of diet soda before a glucose load augments glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetes Care* 2009;32:2184-2186.
35. Anton SD, Martin CK, Han H, Coulon S, et al. Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. *Appetite* 2010;55:37-43.
36. Miller PE, Perez V. Low-calorie sweeteners and body weight and composition: a meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2014;100:765-777.
37. Raben A, Vasilaras TH, Møller AC, Astrup A. Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on *ad libitum* food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *Am J Clin Nutr* 2002;76:721-729.
38. Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ* 2015;351:3576.
39. Møller SE. Effect of aspartame and protein, administered in phenylalanine-equivalent doses, on plasma neutral amino acids, aspartate, insulin and glucose in man. *Pharmacol Toxicol* 1991;68:408-412.
40. Colagiuri S, Miller JJ, Edwards RA. Metabolic effects of adding sucrose and aspartame to the diet of subjects with non insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1989;50:474-478.
41. Chantrelau E, Gösseinger G, Sonnenberg G, Berger M. Moderate intake of sucrose does not impair metabolic control in pump-treated diabetic out-patients. *Diabetologia* 1985;28:204-207.
42. Nehrling JK, Kobe P, McLane MP, Olson RE, et al. Aspartame use by persons with diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:415-417.
43. Nettleton JA, Lutsey PL, Wang Y, Lima JA, et al. Diet soda intake and risk of incident metabolic syndrome and type 2 diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 2009;32:688-694.
44. de Koning L, Malik VS, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened and artificially sweetened beverage consumption and risk of type 2 diabetes in men. *Am J Clin Nutr* 2011;93:1321-1327.
45. Maki KC, Curry LL, Reeves MS, Toth PD, et al. Chronic consumption of rebaudioside A, a steviol glycoside, in men and women with type 2 diabetes mellitus. *Food Chem Toxicol* 2008;46:47-53.
46. Grotz VL, Henry RR, McGill JB, Prince MJ, et al. Lack of effect of sucralose on glucose homeostasis in subjects with type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc* 2003;103:1607-1612.
47. Okuno G, Kawakami F, Tako H, Kashiwara T, et al. Glucose tolerance, blood lipid, insulin and glucagon concentration after single or continuous administration of aspartame in diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* 1986;2:23-27.
48. Härtel B, Graubau H, Schneider B. The influence of sweetener solutions on the secretion of insulin and the blood glucose level. *Ernährungs Umschau* 1993;40:152-155.
49. Tate DF, Turner-McGrievy G, Lyons E, Stevens J, et al. Replacing caloric beverages with water or diet beverages for weight loss in adults: main results of the Choose Healthy Options Consciously Everyday (CHOICE) randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2012;95:555-563.



50. Ferri LA, Alves-Do-Prado W, Yamada SS, Gazola S, et al. Investigation of the antihypertensive effect of oral crude stevioside in patients with mild essential hypertension. *Phytother Res* 2006;20:732-736.
51. Barriocanal LA, Palacios M, Benitez G, Benitez S, et al. Apparent lack of pharmacological effect of steviol glycosides used as sweeteners in humans. A pilot study of repeated exposures in some normotensive and hypotensive individuals and in type 1 and type 2 diabetics. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008;51:37-41.
52. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:15718-15723.
53. Abou-Donia MB, El-Masry EM, Abdel-Rahman AA, McLendon RE, Schiffman SS. Splenda alters gut microflora and increases intestinal p-glycoprotein and cytochrome p-450 in male rats. *J Toxicol Environ Health, Part A*. 2008;71:1415-1429.
54. Ranney R, Oppermann J, Muldoon E, McMahon F. Comparative metabolism of aspartame in experimental animals and humans. *J Toxicol Environ Health, Part A: Current Issues* 1976;2:441-451.
55. Mackey SA, Berlin CM. Effect of dietary aspartame on plasma concentrations of phenylalanine and tyrosine in normal and homozygous phenylketonuric patients. *Clin Pediatr* 1992;31:394-399.
56. Filer LJ, Stegink LD. Aspartame metabolism in normal adults, phenylketonuric heterozygotes, and diabetic subjects. *Diabetes Care* 1989;12:67-74.
57. Wolf-Novak LC, Stagink LD, Brummel MC, Persoon TJ, et al. Aspartame ingestion with and without carbohydrate in phenylketonuric and normal subjects: Effect on plasma concentrations of amino acids, glucose, and insulin. *Metabolism* 1990;39:391-396.
58. Trefz F, de Sonneville L, Matthis P, Benninger C, et al. Neuropsychological and biochemical investigations in heterozygotes for phenylketonuria during ingestion of high dose aspartame (a sweetener containing phenylalanine). *Hum Genet* 1994;93:369-374.
59. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, O'Corragain OA, Edmonds PJ, et al. Associations of sugar-sweetened and artificially sweetened soda with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology* 2014;19:791-797.
60. Gupta V, Cochran C, Parker T, Long D, et al. Effect of aspartame on plasma amino acid profiles of diabetic patients with chronic renal failure. *Am J Clin Nutr* 1989;49:1302-1306.
61. Bradstock M, Serdula M, Marks J, Barnard R, et al. Evaluation of reactions to food additives: the aspartame experience. *Am J Clin Nutr* 1986;43:464-469.
62. Magnuson B, Burdock G, Doull J, Kroes R, et al. Aspartame: a safety evaluation based on current use levels, regulations, and toxicological and epidemiological studies. *Crit Rev Toxicol* 2007;37:629-727.
63. Gurney JG, Pogoda JM, Holly EA, Hecht SS, Preston-Martin S. Aspartame consumption in relation to childhood brain tumor risk: results from a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1072-1074.
64. Oney JW, Farber NB, Spitznagel E, Robins LN. Increasing brain tumor rates: is there a link to aspartame? *J Neuro-pathol Exp Neurol* 1996;55:1115-1123.
65. Lim U, Subar AF, Mouw T, Hartge P, Morton LM, et al. Consumption of aspartame-containing beverages and incidence of hematopoietic and brain malignancies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1654-1659.
66. Hertelendy ZI, Mendenhall CL, Rouster SD, Marshall L, Weesner R. Biochemical and clinical effects of aspartame in patients with chronic, stable alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1993;88:737-743.
67. Mandel I, Grotz V. Dental considerations in sucralose use. *J Clin Dent* 2001;13:116-118.
68. Meyerowitz C, Syrrakou E, Raubertas R. Effect of sucralose—alone or bulked with maltodextrin and/or dextrose—on plaque pH in humans. *Caries Res* 1996;30:439-444.



Fusariosis en el paciente quemado. Una infección emergente

Carrillo-Esper R¹, Porrás-Méndez CMV², Taméz-Coyotzin EA³, Garnica-Escamilla MA³

Resumen

Los procesos infecciosos son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el paciente quemado. La inmunosupresión, la pérdida de la cubierta cutánea y la mayor supervivencia han favorecido el incremento en la prevalencia de las infecciones micóticas en los enfermos con quemaduras graves. *Fusarium* spp es causante de un amplio espectro de infecciones. Se han descrito más de 50 especies de *Fusarium*, de las que *Fusarium solani* es la más frecuente. Las manifestaciones clínicas de la fusariosis dependen del estado inmunitario del enfermo. Las formas superficiales y localizadas afectan habitualmente a los pacientes inmunocompetentes, la invasiva y diseminada a los inmunodeprimidos, en los que el pronóstico por lo general es malo, en especial si hay neutropenia asociada. Las opciones de tratamiento incluyen voriconazol, posaconazol y anfotericina B, especialmente en su presentación lipídica.

PALABRAS CLAVE: *Fusarium* spp, quemaduras, inmunosupresión.

Med Int Méx. 2017 January;33(1):84-90.

Fusariosis in burn patients. An emergent infection.

Carrillo-Esper R¹, Porrás-Méndez CMV², Taméz-Coyotzin EA³, Garnica-Escamilla MA³

Abstract

Infection is the most common and severe cause of morbidity and mortality in burn patients. Immunosuppression, lost of skin and longer survival of this population has increased the frequency of fungal infections. *Fusarium* species cause a broad spectrum of infections. More than 50 species of *Fusarium* have been identified, *Fusarium solani* is the most frequent. The clinical form of fusariosis depends largely on the immune status of the host. Superficial and localized disease occurs mostly in immunocompetent patients and invasive and disseminated disease affects immunocompromised patients. Prognosis is poor, especially among immunocompromised and neutropenic patients. Treatment options include voriconazole, posaconazole and the lipid formulations of amphotericine B.

KEYWORDS: *Fusarium* spp; burns; immunosuppression

¹ Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la División de Áreas Críticas.

² Residente de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

³ Médicos adscritos.

Centro Nacional de Investigación y Atención de Quemados, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Ciudad de México.

Recibido: 8 de agosto 2016

Aceptado: octubre 2016

Correspondencia

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

Este artículo debe citarse como

Carrillo-Esper R, Porrás-Méndez CMV, Taméz-Coyotzin EA, Garnica-Escamilla MA. Fusariosis en el paciente quemado. Una infección emergente. Med Int Méx. 2017 ene;33(1):84-90.



ANTECEDENTES

Las infecciones micóticas sistémicas secundarias a levaduras y hongos filamentosos han incrementado su prevalencia en los últimos años en relación con mayor número de enfermos con algún tipo de inmunodepresión, como en el caso de los pacientes que cursan con una enfermedad oncohematológica, trasplantados que reciben inmunosupresores, pacientes con VIH-SIDA, sepsis, politraumatismo, enfermedades como diabetes mellitus y quemaduras, entre otras.¹ Las infecciones por *Fusarium ssp* son un padecimiento emergente que se manifiesta en especial en pacientes inmunodeprimidos, entre los que destaca el enfermo con quemaduras graves; en este caso debido principalmente a la pérdida de la barrera protectora de la piel y a las alteraciones inmunológicas asociadas con quemaduras extensas. Su espectro clínico es variado y su existencia se asocia con morbilidad y mortalidad elevadas.²

El enfermo quemado grave tiene importantes alteraciones en la respuesta inmunitaria, principalmente la supresión inmunológica, descrita desde hace más de dos décadas, que se caracteriza por deficiencia cuantitativa y cualitativa de la función de los neutrófilos, de la que destaca la netosis, término que se refiere a la liberación de trampas extracelulares por los neutrófilos, fenómeno que genera la muerte del neutrófilo y el efecto tóxico de las histonas y material nuclear. Asimismo, ocurre disfunción del complemento, disminución en la cuenta de células dendríticas y *natural killers*, por lo que se pierde la capacidad de la respuesta inmunitaria innata y consecuentemente la adaptativa. Otro hallazgo importante es la hiporreactividad de macrófagos y predominio de su fenotipo M1, lo que a través de la secreción de IL-6, IL-1 y TNF- α perpetúa el estado inflamatorio. Todo esto incrementa la susceptibilidad y riesgo de infecciones oportunistas, de las que destacan las micóticas.³⁻⁵

El objetivo de este trabajo es revisar conceptos actuales relacionados con *Fusarium* y los diferentes escenarios de manifestación clínica, con insistencia en el enfermo quemado grave.

Aspectos micológicos de *Fusarium spp*

Fusarium es un hongo ubicuo, habita en los suelos, agua, plantas y materiales en descomposición, así como humedad y ambiente cálido, aunque también puede crecer en ambientes templados. Se conocen alrededor de 100 especies; sin embargo, sólo cuatro de ellas se asocian más con enfermedad en humanos: *F. solani*, *F. oxysporum*, *F. moniliforme* y *F. verticillioide*; la primera es la más comúnmente aislada. Se caracteriza por estar constituida de filamentos y septos hialinos que se ramifican en ángulos de 90°. Sus esporas son ovoides. Es productora de toxinas. Se incluye en el grupo de las hialohifomicosis. Crece rápidamente a 25°C en medios de cultivo sin inhibidores (ciclohexamida), principalmente Sabouraud dextrosa, agar papa dextrosa, agar clavel, *ade spezieller nährstoff-farmer* y agar avena. Las colonias son lanosas y color crema, blanco, rojo, rosa o púrpura (Cuadro 1 y Figura 1).⁶

Epidemiología

Muhammed⁷ reportó su experiencia de 26 casos de infección invasiva por *Fusarium* de 2000 a 2010, en el Hospital General de Massachusetts. Las comorbilidades más importantes asociadas fueron la inmunosupresión farmacológica para evitar el rechazo del trasplante pulmonar en primer lugar, en segundo, las leucemias y por último, los pacientes con quemaduras graves. La manifestación cutánea fue la más frecuente, en 11 de 26 pacientes, seguida de la pulmonar e invasiva. *F. solani* se aisló en 49% de los casos. La mortalidad fue la siguiente en cada una de las manifestaciones clínicas: invasiva 50%, cutánea 40% y pulmonar 37.5%. En ese

Cuadro 1. Características clínicas de *Fusarium*

Especies más prevalentes en humanos	Micología	Patogenia	Clasificación clínica	Diagnóstico	Tratamiento
<i>F. solani</i> , <i>oxysporum</i> , <i>moniliforme</i>	Hongo filamentososo, septado, con hifas y conidias en forma de chalupa. Saprófito de suelos, agua contaminada y medios en descomposición	Inhalación de las conidias o entrada a través de la piel con angioinvasión subsecuente	Infección asociada con cuerpo extraño. Infección a un solo órgano. Infección diseminada. Infección invasiva	Sospecha clínica. Aislamiento de <i>Fusarium</i> spp en multiespecimen. PCR y 1,3 beta-D-glucano en lavado bronquioalveolar	Voriconazol o terbinafina en infecciones locales y limitadas. Voriconazol + anfotericina B para infecciones graves



Figura 1. A. Hifas y conidios de *Fusarium* spp. B. Colonia de *Fusarium* spp.

estudio los autores refieren que los pacientes tratados con monoterapia basada en voriconazol sobrevivieron.

Schaal⁸ realizó un estudio retrospectivo de 31 pacientes quemados, 29 con quemaduras térmicas y los dos restantes con quemaduras eléctricas, atendidos en un hospital militar universitario, en un periodo de ocho años; 20 pacientes cursaron con aspergilosis, nueve con mucormicosis y dos con fusariosis de tipo invasivo que correlacionaron de manera positiva con los mismos patógenos que se aislaron en las muestras tomadas para cultivo en el área quemada, de los pacientes a los que se aisló *Fusarium* spp. De los 31 pacientes, sólo cuatro tenían algún factor de riesgo antes de la quemadura, como ser usuario de drogas intravenosas, padecer enfermedad obstructiva crónica y recibir tratamiento crónico con corticoesteroides.

Los factores de riesgo asociados con la infección micótica en el paciente quemado son: quemaduras en los extremos de la vida, superficie corporal quemada de más de 40%, lesión de la vía aérea por inhalación, ventilación mecánica, administración de antibióticos de amplio espectro, catéteres centrales, diabetes mellitus y recibir nutrición parenteral.

Patogenia

Las especies de *Fusarium* son hongos angioinvasivos, propiedad que comparte con *Aspergillus* spp, por este motivo condiciona infartos hemorrágicos y necrosis tisular. Los sitios de entrada más frecuentes son las vías respiratorias y la piel, en especial cuando hay pérdida de continuidad o está destruida, como en el caso de quemaduras. Las propiedades citoprotectoras oxidativas de los neutrófilos juegan un papel fundamental en la defensa contra la infección por *Fusarium* spp, mismas que están perdidas en los pacientes neutropénicos y con alteraciones funcionales en los neutrófilos, como los pacientes con quemaduras extensas (más de 15% de superficial corporal quemada).⁹

Manifestaciones clínicas

De acuerdo con la extensión de la infección, la manifestación clínica de fusariosis se clasifica



en superficial, local, invasiva y diseminada; esto depende del sitio de entrada, del estado inmunológico y de la cuenta de leucocitos.

De acuerdo con el Grupo Corporativo de Investigación y Tratamiento del Cáncer/infecciones fúngicas invasivas y el Instituto Nacional de Estudio de Enfermedades Alérgicas e Infecciones por Micosis (EORTC/MSG, por sus siglas en inglés), se considera fusariosis invasiva a la demostrada por hemocultivos en el contexto de enfermedad infecciosa compatible. La enfermedad diseminada se define como la infección de dos sitios contiguos en asociación con uno o más hemocultivos positivos y se relaciona directamente con la existencia de al menos un factor de riesgo, como padecer enfermedades hematológicas malignas o quemaduras extensas.¹⁰

En relación con la localización y limitación de la infección puede clasificarse de la siguiente manera:

- Invasión a un solo órgano; en este tipo de infección se incluyen la queratitis, en la que *Fusarium* spp es causa común de daño corneal en países en desarrollo y es la causa más frecuente de queratitis fúngica en Estados Unidos; uno de los factores de riesgo de esa enfermedad es la administración de esteroides oftálmicos, así como tener un padecimiento corneal. La endoftalmitis usualmente sobreviene 2 a 22 semanas del inicio de la queratitis por *Fusarium* spp.
- Onicomycosis e infecciones cutáneas. Las lesiones cutáneas pueden variar e incluyen granulomas, úlceras, nódulos, micetomas, necrosis, paniculitis e intertrigo, mismas que afectan incluso a 80% de los pacientes; por lo general son dolorosas, localizadas principalmente en las extremidades. Los tipos de lesiones son usualmente nódulos con necrosis central

con borde fino eritematoso; estas lesiones suelen avanzar afectando el tejido celular subcutáneo, la fascia y el músculo, provocando fascitis y miositis.

- Fusariosis asociada con cuerpo extraño: queratitis en usuarios de lentes de contacto, peritonitis secundaria a diálisis peritoneal ambulatoria continua, en la que la manifestación clínica es de inicio insidioso, con fiebre, dolor abdominal y disminución en el drenaje a través del catéter peritoneal. Otro tipo de manifestación asociada con cuerpo extraño es la fungemia asociada con catéter.
- Enfermedad diseminada: infección en dos o más órganos contiguos; ocurre con más frecuencia en pacientes con enfermedades oncohematológicas y en pacientes con quemaduras extensas. Cualquier órgano puede infectarse, aunque el más afectado en 70 a 90% es la piel, seguida de los pulmones y los senos paranasales (70-80%). Es importante considerar la similitud en el cuadro de manifestación entre infección por *Fusarium* spp y aspergilosis diseminada, principalmente en pacientes con daño pulmonar, caracterizado por dolor pleural, tos y hemoptisis. Sin embargo, la fusariosis tiene mayor afección dermatológica.
- La fusariosis invasiva clínicamente se caracteriza por enfermedad diseminada y fungemia con hemocultivos positivos incluso en 60% de los casos, por lo general con fiebre persistente que no responde a tratamiento antibiótico empírico.
- En neumonía por *Fusarium* los hallazgos más característicos por imagen son los infiltrados pulmonares, así como nódulos, afección intersticial y en ocasiones pueden encontrarse cavitaciones, con signo del halo prácticamente indistinguible del causado por *Aspergillus*. Los signos y sín-

tomas son inespecíficos, con frecuencia hay fiebre, tos sin expectoración y dolor tipo pleurítico. La manifestación simultánea en pulmón y piel puede ocurrir en 50% de los casos.

- Existen otras formas de manifestación, aunque menos frecuentes, como la infección del sistema nervioso central.¹¹

Diagnóstico

Para su diagnóstico se requiere un elevado índice de sospecha, en especial en pacientes con inmunosupresión y factores de riesgo. Sin embargo, la confirmación diagnóstica requiere el aislamiento de *Fusarium* spp por hemocultivos, aspirados traqueales, esputo, lavado broncoalveolar y biopsia de lesiones. Los hemocultivos son positivos en 40 a 80% de los pacientes. Las lesiones cutáneas pueden ser diseminadas incluso en 60%. En el examen histopatológico pueden observarse hifas ramificadas hialinas, septadas no pigmentadas y en el caso de tejidos sólidos, invasión vascular y necrosis.¹²

No existen métodos de detección de antígenos por anticuerpo. La reacción en cadena de polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) y el biomarcador 1,3 beta-D-glucano se han utilizado para la detección de genes específicos de *Fusarium* spp en lavado bronquioalveolar.¹³

En la Figura 2 se muestra un algoritmo para el diagnóstico de fusariosis.

Tratamiento

El voriconazol se aprobó para el tratamiento de infecciones por *Fusarium* en 2002. Las infecciones locales y limitadas pueden tratarse con voriconazol e incluso con terbinafina. Sin embargo, en caso de infección diseminada o limitada, pero grave, el tratamiento de elección es el voriconazol parenteral, que por su mayor re-

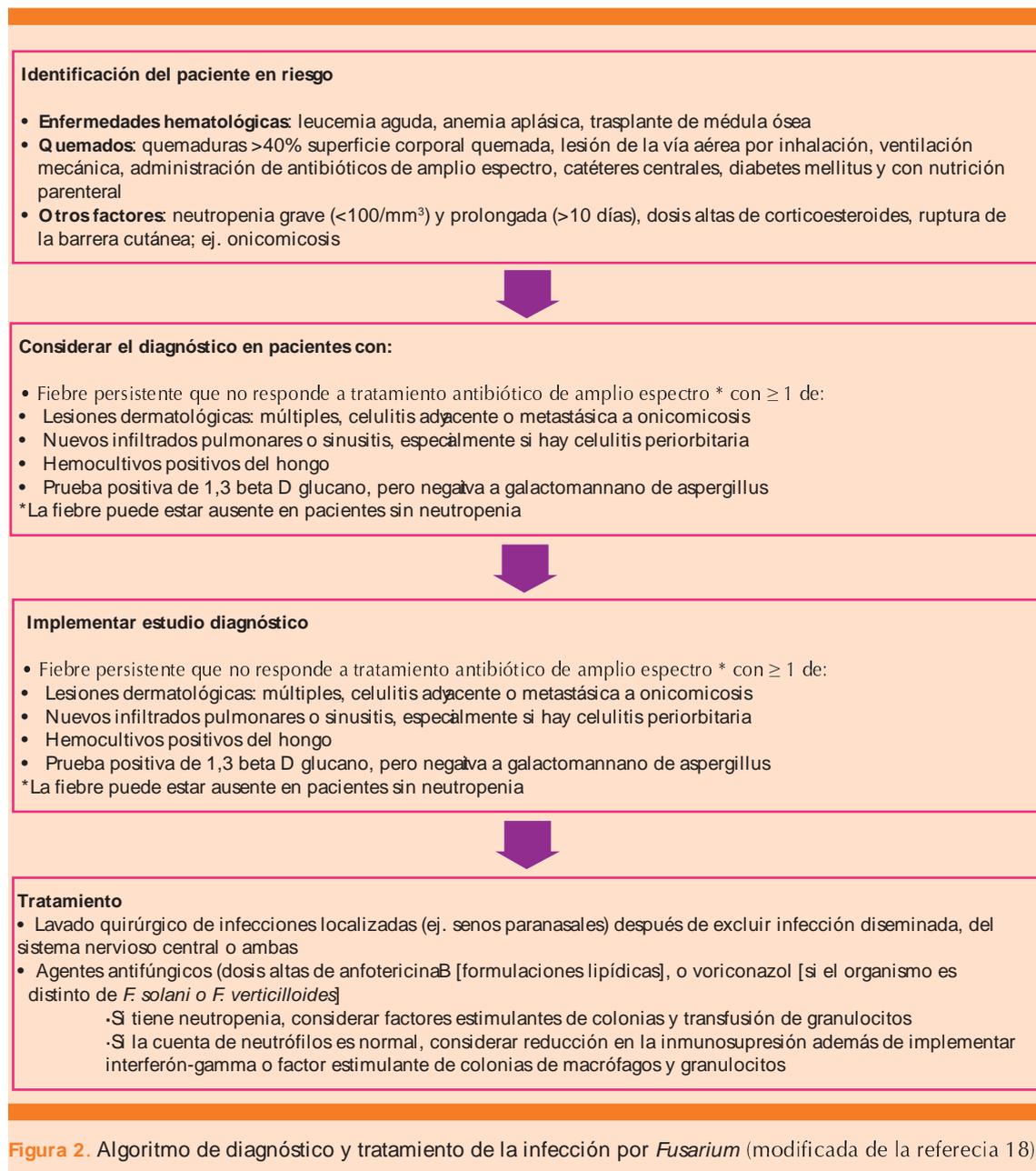
querimento de concentración mínima inhibitoria se combina con anfotericina B. Una serie de 73 casos, publicada en 2010, demostró claramente el incremento en la supervivencia en pacientes con fusariosis invasiva tratados con voriconazol, por lo que concluyó que éste es una opción terapéutica adecuada.¹⁴⁻¹⁶

Fusarium spp puede asociarse con resistencia elevada a los antifúngicos del grupo azol; sin embargo, *F. solani* es la especie que puede tener cepas altamente resistentes, por lo que también se ha sugerido el tratamiento combinado con anfotericina B.

Las dosis recomendadas de anfotericina B (en su forma liposomal) van de 5 a 10 mg/kg/día y debe administrarse por perfusión intravenosa durante un periodo de 60 a 120 minutos. La concentración recomendada para la administración intravenosa es de 0.20 a 2 mg/mL. La dosis de voriconazol el primer día es de 6 mg/kg dos veces al día y continuar con 4 mg/kg/dos veces al día. No existe evidencia que determine la duración exacta del tratamiento de la anfotericina ni del voriconazol; sin embargo, se recomienda su desescalamiento según dicte la evolución clínica y la tolerancia del enfermo. Se desescala a voriconazol enteral con el estómago vacío, 200-300 mg dos veces al día o posaconazol, con alimento, 400 mg dos veces al día. Es imperativa la vigilancia de estos últimos, con concentraciones séricas (en los primeros siete días de tratamiento, 1 mg/dL). El tratamiento coadyuvante con estimulantes de colonias de granulocitos no ha mostrado beneficio claro. El tratamiento temprano y oportuno ante la sospecha clínica asegura una mejor respuesta al tratamiento y supervivencia.^{17,18}

CONCLUSIONES

La fusariosis es una infección emergente en pacientes inmunodeprimidos, entre los que destaca



el quemado. Es importante tenerla en mente, en especial en enfermos con factores de riesgo, en los que deberá hacerse una búsqueda intencionada para establecer el diagnóstico temprano e iniciar la mejor estrategia terapéutica.

REFERENCIAS

1. Dignani MC, Anaissie E. Human fusariosis. Clin Microbiol Infect 2004;67-75.
2. Branski LK, Al-Mousawi A, Rivero H, Jeschke MG, et al. Emerging infections in burns. Surg Infect 2009;389-397.

3. Haik J, Nardini Gz, Goldman N, Galore-Haskel G, et al. Increased serum NKG2D-ligands and downregulation of NKG2D in peripheral blood NK cells of patients with major burns. *Oncotarget* 2016;2220-2228.
4. Yam-Puc JC, García-Marín L, Sánchez-Torres LD. Trampas extracelulares de neutrófilos (NET), consecuencia de un suicidio celular. *Gac Méd Méx* 2012;148:68-75.
5. Xiu F, Jeschke MG. Perturbed mononuclear phagocyte system in severely burned and septic patients. *Shock* 2013;81-88.
6. Rayner RW. A mycological colour chart. *Micología* 1970;230-233.
7. Muhammed M, Anagnostou T, Desalermos A, Kourkoumpetis TK, et al. *Fusarium* infection report of 26 cases and review of 97 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2013;305-316.
8. Schaal JV, Leclerc T, Soler C, Donat N, et al. Epidemiology of filamentous fungal infections in burned patients: A French retrospective study. *Burns* 2015;853-863.
9. Nucci M, Anaissie E. Cutaneous infection by *Fusarium* species in healthy and immunocompromised hosts: implications for diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 2002;909-920.
10. De Pauwa B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, et al. Fungal infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2009;2-11.
11. Nucci M, Varon AG, Garnica M, Akiti T, et al. Increased incidence of invasive fusariosis with cutaneous portal of Entry, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2013;19:1567-1572.
12. Rex JH, Pfaller MA, Walsh TJ, Chaturvedi V, et al. Antifungal susceptibility testing: practical aspects and current challenges. *Clin Microbiol Rev* 2001;643-658.
13. Khan ZU, Ahmad S, Theyyanthel AM. Diagnostic value of DNA and (1-3)-beta-D-glucan detection in serum and bronchoalveolar lavage of mice experimentally infected with *Fusarium oxysporum*. *J Med Microbiol* 2008;57:36-42.
14. Lortholary O, Obenga G, Biswas P, Caillot D, et al. International retrospective analysis of 73 cases of invasive fusariosis treated with voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;4446-4450.
15. Stempel JM, Hammond SP, Sutton DA, Weiser LM, Marty FM. Invasive fusariosis in the voriconazole era: single-center 13-year experience. *OFID* 2015;1-5.
16. Ho DY, Lee JD, Rosso F, Montoya JD. Treating disseminated fusariosis: amphotericin B, voriconazole or both? *Mycoses* 2007;227-231.
17. Al-Hatmi AM, Meis JF, de Hoog GS. *Fusarium*: molecular diversity and intrinsic drug resistance. *PLoS Pathog* 2016;12:1-8.
18. Nucci M, Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev* 2007;695-704.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Diabetes gestacional. Diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de atención

Medina-Pérez EA¹, Sánchez-Reyes A¹, Hernández-Peredo AR¹, Martínez-López MA¹, Jiménez-Flores CN¹, Serrano-Ortiz I¹, Maqueda-Pineda AV¹, Islas-Cruz DN¹, Cruz-González M²

Resumen

La diabetes mellitus gestacional se define como cualquier intolerancia a los carbohidratos diagnosticada durante el embarazo. La prevalencia de esta enfermedad es aproximadamente de 2 a 5% de los embarazos normales y depende de la prevalencia de la población a la diabetes mellitus tipo 2. Se asocia con resultados adversos para la madre, el feto, el recién nacido, el niño y los hijos adultos de madre diabética. La detección de la diabetes mellitus gestacional está en el cribado, realizado como sea necesario a través de medidas de diagnóstico. La proyección puede ser selectiva, basada en la estratificación del riesgo o ser universal. Las pruebas oportunas permiten al médico obstetra evaluar la tolerancia de la glucosa relacionada con el estado resistente a la insulina del embarazo y permite iniciar el tratamiento antes de que ocurra el crecimiento fetal excesivo. Una vez que se estableció el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional se justifica la estrecha vigilancia perinatal. El objetivo del tratamiento es reducir la morbilidad y mortalidad materno-fetal relacionadas con la enfermedad. Los valores exactos necesarios de glucosa todavía no están demostrados de manera absoluta. La decisión de inducir el parto y cuándo depende de la edad gestacional, el peso fetal estimado, el control de la glucemia materna y la puntuación obispo. Se necesitan investigaciones futuras en materia de prevención de diabetes mellitus gestacional, los objetivos del tratamiento y eficacia de las intervenciones, las directrices en la atención del embarazo y la prevención de las secuelas metabólicas a largo plazo para el niño y la madre.

PALABRAS CLAVE: diabetes gestacional, diagnóstico, tratamiento, primer nivel de atención.

Med Int Méx. 2017 January;33(1):91-98.

Gestational diabetes mellitus. Diagnosis and treatment in the first level of care.

Medina-Pérez EA¹, Sánchez-Reyes A¹, Hernández-Peredo AR¹, Martínez-López MA¹, Jiménez-Flores CN¹, Serrano-Ortiz I¹, Maqueda-Pineda AV¹, Islas-Cruz DN¹, Cruz-González M²

Abstract

Gestational diabetes mellitus is defined as any carbohydrate intolerance first diagnosed during pregnancy. The prevalence of gestational

¹ Residente de Ginecología y Obstetricia.

² Ginecoobstetra.

Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

Recibido: 16 de agosto 2016

Aceptado: noviembre 2016

Correspondencia

Dra. Marisol Cruz González
ricarte7771@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Medina-Pérez EA, Sánchez-Reyes A, Hernández-Peredo AR, Martínez-López MA y col. Diabetes gestacional. Diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de atención. Med Int Méx. 2017 ene;33(1):91-98.

diabetes mellitus is about 2-5% of normal pregnancies and depends of the prevalence of same population to diabetes mellitus type 2. It is associated with adverse outcome for the mother, the fetus, neonate, child and adult offspring of the diabetic mother. Detection of gestational diabetes mellitus lies on screening, followed as necessary by diagnostic measures. Screening can either be selective, based upon risk stratification or universal. Timely testing enables the obstetrician to assess glucose tolerance in the presence of the insulin-resistant state of pregnancy and permits treatment to begin before excessive fetal growth has occurred. Once a diagnosis of gestational diabetes mellitus was made close perinatal surveillance is warranted. The goal of treatment is reducing fetal-maternal morbidity and mortality related with gestational diabetes mellitus. The exact glucose values needed are still not absolutely proved. The decision whether and when to induce delivery depends on gestational age, estimated fetal weight, maternal glycemic control and bishop score. Future research is needed regarding prevention of gestational diabetes mellitus, treatment goals and effectiveness of interventions, guidelines for pregnancy care and prevention of long term metabolic sequel for both the infant and the mother.

KEY WORDS: gestational diabetes; diagnosis; treatment; first level of care

¹ Residente de Ginecología y Obstetricia.

² Ginecoobstetra.

Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

Correspondence

Dra. Marisol Cruz González
ricarte7771@hotmail.com

ANTECEDENTES

El incremento de los malos hábitos alimentarios y la inactividad física que prevalece hoy día en la población general, específicamente en la población en edad reproductiva, ha aumentado la prevalencia de obesidad y trastornos del metabolismo de los carbohidratos; sin duda, en las mujeres embarazadas estos eventos están ligados con el incremento de la prevalencia de la diabetes mellitus gestacional.

A través de la historia, la diabetes mellitus gestacional la describió Apolonio de Menfis, quien dio la primera definición de diabetes (dia –a través– y betes –pasar–); estado de debilidad de intensa sed. Pablo de Egina refinó más el diagnóstico de diabetes: *dypsacus*, o debilidad de los riñones. Hipócrates dijo que era el mal de la orina dulce como miel de abejas; Galeno la describió como

la diarrea urinosa. Jean de Meyer dio el nombre de “insulina”, como sustancia procedente de los islotes (latín islote–ínsula).

La prevalencia de la diabetes gestacional en todo el mundo varía de 1 a 14%, de acuerdo con la población analizada. En México, la diabetes mellitus gestacional complica 8 a 12% de los embarazos. Esta cifra sigue en aumento y este problema se asocia con resultados maternos y neonatales adversos. Las pacientes con diabetes mellitus gestacional tienen, además, mayor riesgo de padecer diabetes tipo 2 en los años siguientes a su embarazo y sus hijos tienen mayor riesgo de padecer obesidad y diabetes.

El amplio intervalo de prevalencia registrado refleja no sólo la importancia de los factores genéticos y ambientales en distintas poblaciones, sino también la falta de unificación de los



criterios diagnósticos y estrategias de cribado de esta afección en todo el mundo.^{1,2}

Aún existe gran controversia en nuestro país y en el mundo no sólo respecto a la definición de la diabetes mellitus gestacional, sino también a los protocolos de cribado, criterios diagnósticos y estrategias de tratamiento; estas dificultades son, probablemente, el reflejo de la complejidad y variedad de esta afección.

El éxito en el tratamiento de la embarazada con diabetes se fundamenta en el control de las pacientes que son diabéticas pregestacionales, desde el punto de vista metabólico, desde antes de la concepción y continuar con éste durante la evolución del embarazo; y respecto a las pacientes diabéticas gestacionales, en el diagnóstico temprano y en no subestimar esta enfermedad.

En esta revisión se discute acerca de la definición, clasificación, fisiopatología, factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento mencionados en la bibliografía.

El objetivo de este artículo es establecer un referente para orientar al personal médico de primer nivel de atención para la identificación de pacientes con factores de riesgo de padecer esta enfermedad, así como la realización del diagnóstico y la implementación del tratamiento temprano y oportuno, antes de enviar a las pacientes al segundo y tercer nivel de atención.

La diabetes mellitus gestacional se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa, que es reconocido o identificado por primera vez en el embarazo.

Epidemiología

Antes de la introducción de la insulina, en 1922, las pacientes a menudo morían durante el emba-

razo. La mortalidad materna llegó a alcanzar de 45 a 65%. La frecuencia de la diabetes mellitus gestacional en México se duplicó en la última década.

La morbilidad y mortalidad perinatal actual sigue siendo muy elevada (de 2 a 5%) y de acuerdo con la Asociación Americana de Diabetes, afecta a casi 7% de los embarazos (200,000 casos por año).

La diabetes gestacional complica cerca de 4% de los embarazos (135,000 casos cada año en Estados Unidos) y la mortalidad materna llegó a alcanzar 45 a 65%.

Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo asociados con la evolución de la diabetes mellitus gestacional están:^{3,4} sobrepeso, multiparidad, antecedente de óbito, producto con malformaciones genéticas, antecedente de intolerancia a la glucosa, ganancia de peso materno mayor de 20 kg en el embarazo actual, antecedentes de afecciones obstétricas graves, obesidad, grupo étnico o raza, edad materna, antecedente de diabetes mellitus (línea directa), glucosuria, glucemia al azar >120 mg/dL, macrosomía previa, polihidramnios previo, diabetes gestacional y abortos previos.

Clasificación

La diabetes mellitus puede clasificarse en las categorías generales que se muestran en el Cuadro 1 y con base en el prescripción de insulina (Cuadro 2).

Fisiopatología

Durante el embarazo se producen cambios importantes en el metabolismo materno para crear un ambiente que permita la embriogénesis, el crecimiento del feto, la maduración

Cuadro 1. Clasificación general de la diabetes mellitus

Diabetes en el embarazo
Diabetes pregestacional
Diabetes tipo 1 Complicada con nefropatía Complicada con retinopatía Complicada con cardiopatía isquémica
Diabetes tipo 2 Complicada con nefropatía Complicada con retinopatía Complicada con cardiopatía isquémica
Diabetes gestacional Controlada con dieta Controlada con insulina

Cuadro 2. Clasificación de la diabetes mellitus con base en la prescripción de insulina

Diabetes gestacional no insulino dependiente Alto riesgo Bajo riesgo
Diabetes gestacional insulino dependiente sin lesión a órgano blanco Estable Inestable
Diabetes gestacional insulino dependiente con lesión a órgano blanco

y la supervivencia del mismo; de manera que se favorece una reserva nutricional al inicio de la gestación para satisfacer el incremento de las demandas materno-fetales en las etapas más avanzadas del embarazo y la lactancia. Un embarazo normal se caracteriza por ser un estado diabetogénico, debido al aumento progresivo de las concentraciones de glucosa posprandiales y la disminución de la sensibilidad de las células a la insulina en las etapas tardías de la gestación.

La resistencia a la insulina y el daño en la función de las células beta son los principales mecanis-

mos participantes en la generación de la diabetes mellitus gestacional. Está documentado que las mujeres con diabetes gestacional tienen, durante el embarazo y el posparto, un alto grado de resistencia a la insulina, disfunción de las células beta, índice de masa corporal incrementado, con predominio de obesidad central, e hiperlipidemia, entre otras características, que en conjunto pueden provocar, además de diabetes mellitus gestacional transitoria, alteraciones metabólicas permanentes.

Se ha propuesto que la resistencia a la insulina ocurre como respuesta a las hormonas placentarias. La placenta está implicada en la fisiopatología de la diabetes mellitus gestacional a través de hormonas como lactógeno humano placentario, progesterona, cortisol, hormona del crecimiento y prolactina; el papel de estas hormonas durante el embarazo normal es incrementar el tamaño de la placenta, pero en la diabetes mellitus gestacional se han relacionado con el empeoramiento del estado metabólico de la paciente a través del curso del embarazo y porque se ha observado una remisión rápida de la diabetes mellitus gestacional posterior al alumbramiento placentario.

La resistencia a la insulina empeora a medida que el embarazo progresa. Se postula que la resistencia a la insulina en el embarazo se relaciona con el tratamiento posreceptor de la glucosa.

Varios aspectos del embarazo contribuyen a esta manipulación alterada de la glucosa que incluye alteración de la actividad tirosina cinasa, que de manera normal es responsable de la fosforilación de sustratos celulares, disminución de la expresión del receptor de insulina sustrato, una proteína citosólica que se une fosforilada a los sustratos intracelulares y transmite señales y disminución de la expresión de la proteína de transporte de glucosa GLUT4 en el tejido adiposo.



De manera adicional, se observa que el embarazo está marcado, en la zona del páncreas, por hipertrofia de células B e hiperplasia, con el fin de compensar la disminución de la insulina, la sensibilidad a ésta y el aumento de las necesidades de insulina.

En la diabetes experimental en ratas modelo, el páncreas endocrino, y en particular las B-células productoras de insulina, tienen una alteración de la capacidad para compensar durante el embarazo.

La producción de glucosa hepática en ayunas aumenta 30% a medida que avanza el embarazo; también se incrementa de manera importante el tejido adiposo (especialmente en mujeres que sobrepasan los valores normales de ganancia de peso o en las que ya tenían un índice de masa corporal mayor o igual a 30), lo que resulta en aumento de las demandas en insulina.

En las células de los tejidos diana (sistema musculoesquelético y hepático, primordialmente) se han descrito defectos posreceptor en la cascada de señales, desencadenada por la insulina, lo que favorece la intolerancia a la glucosa o resistencia insulínica; esto en mujeres con factores de riesgo.

En estudios publicados en la revista *Diabetes Care*, como *Inflammation and Glucose Intolerance*, en 2004, se describe que otro proceso fisiopatológico relacionado con la evolución de la diabetes mellitus gestacional es que estas pacientes, principalmente las que tienen obesidad, resultarán con una respuesta inflamatoria persistente como consecuencia de las citocinas proinflamatorias tipo factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina 6 (IL-6), que a su vez inducen resistencia insulínica. La resistencia a la insulina y el daño en la función de las células beta son los principales mecanismos participantes en la generación de la diabetes mellitus gestacional.

Diagnóstico

Existen tres criterios para establecer el diagnóstico de diabetes durante el embarazo: elevación inequívoca de la glucosa plasmática de 200 mg/dL o mayor y síntomas clásicos de diabetes; glucosa plasmática en ayunas mayor de 126 mg/dL en dos o más ocasiones y uso de la curva de tolerancia a la glucosa (prueba de 100 gramos).

Debe corroborarse el diagnóstico en pacientes con: síntomas clásicos (3 "P") poliuria, polidipsia, polifagia, factores de riesgo existentes, glucemia sérica en ayuno >126 mg/dL (corroborada en 24 horas), glucemia >200 mg/dL casual y pacientes con glucemias de 192 a 126 mg/dL.

Tamizaje universal: mediante éste se espera detectar de manera temprana la diabetes no reconocida previamente e iniciar tratamiento y seguimiento de igual manera como se realiza en la diabetes previa al embarazo. El tamizaje se realizará en la primera visita de control del embarazo mediante glucemia basal o glucemia casual para la valoración inmediata y detectar diabetes pregestacional si esta visita fuera antes de la semana 24; o detectar diabetes gestacional si la prueba se hiciera mediante prueba de tolerancia oral a la glucosa a un paso en las semanas 24 a 28. Se recomienda que la gestante se realice el primer control prenatal entre las semanas 7 a 12 de embarazo.

Realizar prueba de tamizaje en pacientes con antecedente familiar directo de diabetes mellitus, con factor(es) de riesgo, con diabetes mellitus antes de las 12 semanas de gestación y pacientes sospechosos en las 24 a 28 semanas de gestación y posterior, en las 30 a 32 semanas.

Tamiz de glucosa: concentración sérica o plasmática de glucosa una hora después de la ingesta de 50 g de glucosa, entre las 24 y 28 semanas de gestación (y de la semana 13 a 23 en pacientes con factores de riesgo); si la prueba es positiva:

≥140, deberá practicarse prueba de la curva de tolerancia oral a la glucosa; si la prueba resulta ≥180, se establece el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional (Cuadro 3).

La prueba se realiza con una ingesta de 50 g de glucosa disuelta en 250-300 cc de agua destilada, ya sea pre o posprandial.

El criterio para el diagnóstico de diabetes mellitus pregestacional que se realiza en la primera valoración es glucemia en ayunas ≥126 mg/dL (7 mmol/L); glucemia plasmática casual >200 mg/dL (11 mmol/L).

El criterio para diabetes mellitus gestacional antes de la semana 24 de gestación es glucemia en ayunas de 92 a 126. Se asume que la gestante está en una situación de inicio de diabetes mellitus gestacional y no es necesaria una prueba confirmatoria.

Tratamiento

La Federación Internacional de Diabetes y la Asociación Americana de Diabetes proponen los siguientes puntos para el consejo preconcepcional en cualquier mujer fértil en etapa reproductiva con diabetes mellitus: identificar anualmente el deseo de embarazo; en caso de no desearlo, proporcionar consejo acerca de métodos anticonceptivos. En la etapa preconcepcional y de embriogénesis, lograr control glucémico estricto con cifra de HbA1c menor a 6% y evitar la hipoglucemia para disminuir la probabilidad de malformaciones. Con base en que a mayor daño vascular, mayor riesgo

de complicaciones materno-fetales, debe definirse este riesgo al establecer si existe daño por micro o macroangiopatía, utilizando la clasificación de Priscilla White. En caso de diabetes mellitus tipo 1, determinar la función tiroidea asociada, porque incluso 17% puede cursar con esta comorbilidad. En el momento en que se identifica que la paciente está embarazada, suspender la administración de hipoglucemiantes orales o insulina glargina, si la paciente los recibía como tratamiento. Suspender los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II, si la paciente los ingería, y administrar alfametildopa, nifedipina, labetalol o hidralazina. Mantener las cifras de presión arterial sistólica de 110 a 129 mmHg y de presión diastólica de 65 a 79 mmHg. Suspender la administración de estatinas y fibratos. Suspender el consumo de alcohol y tabaco e iniciar la administración de ácido fólico tres meses antes del embarazo.

La meta terapéutica durante el embarazo es mantener la glucemia central en ayuno de 60 a 90 mg/dL y menor de 140 mg/dL una hora posprandial o menor de 120 mg/dL dos horas posprandiales.^{5,6}

El tratamiento de la diabetes gestacional empieza con aspectos nutricionales, ejercicio y vigilancia de la glucosa capilar; se ha observado que 70 a 85% de las mujeres embarazadas con diabetes gestacional pueden alcanzar la meta terapéutica únicamente con cambios en el estilo de vida.⁷

Tratamiento nutricional: la dieta es la conducta terapéutica inicial; debe verificarse que la ganancia de peso sea adecuada, promover hábitos de alimentación según los requerimientos aumentados, evitar episodios de hipoglucemia, lograr un adecuado apego al plan de alimentación y promover la autovigilancia frecuente de la glucosa capilar.

Cuadro 3. Prueba de tamizaje de O’Sullivan

Menor de 140 mg/dL	Normal
De 140 a 200 mg/dL	Requiere prueba de tolerancia oral a la glucosa
Mayor de 200 mg/dL	Diagnóstico de diabetes mellitus



La dieta en este tipo de pacientes debe promover una ganancia de peso de 8 a 12 kg (peso ideal), aporte calórico calculado respecto a la talla, peso ideal y edad gestacional. Con un índice de masa corporal $>27 \text{ kg/m}^2$ debe calcularse una ingesta de 25 kcal/kg; IMC de 20-25 kg/m^2 , calcular 30 kcal/kg y en un IMC menor a 20 kg/m^2 , calcular 35 kcal/kg; todas distribuidas en 50 a 60% de carbohidratos, 20 a 30% de grasas insaturadas y 10 a 20% de proteínas (1 g/kg/día).

Dieta: 30 a 35 cal/kg (1,700 cal. como mínimo); carbohidratos: 50 a 60% de la dieta; proteínas: 15%, 1.2 g/kg peso; grasas 30%; desayuno 30% kcal, comida 30%, cena 20% y colaciones 10% (22:00-23:00 horas). El ejercicio físico leve posprandial (si se considera una caminata de 20 a 45 minutos, tres veces por semana) disminuye la glucemia una hora posprandial en mujeres con diabetes mellitus gestacional.

Tratamiento farmacológico

Debe considerarse cuando la dieta y el ejercicio no logran las cifras meta en un periodo de dos semanas. Los análogos de insulina de acción rápida lispro y aspart son seguros de administrarse en el embarazo, con menos episodios de hipoglucemia y mejor control de la glucemia posprandial. La insulina NPH también es segura y se administra en combinación con las anteriores.

Los requerimientos varían de 0.3 a 1.5 UI/kg de peso real, de acuerdo con el descontrol glucémico. La dosis total calculada se dividirá en dos tercios predesayuno y un tercio precena (30 minutos antes de los alimentos). La razón será insulina NPH/rápida 2/1 predesayuno y 1/1 precena.

Se recomienda iniciar con la dosis mínima de insulina e incrementarla de manera gradual, de acuerdo con la autovigilancia de las glucemias capilares pre y posprandiales, por lo menos tres veces por día.

Las pacientes deben asistir a consulta para evaluación clínica, cada una a dos semanas, de acuerdo con el grado de control glucémico, hasta la semana 34; después deben evaluarse cada semana.

Vigilancia posparto

La sensibilidad a la insulina se incrementa en el periodo posparto inmediato y regresa a la normalidad en una a dos semanas, por lo que debe suspenderse la administración de insulina en este periodo en pacientes con diabetes mellitus gestacional.

En pacientes diabéticas tipo 1 o 2 que aumentaron los requerimientos de insulina durante el embarazo, deberá reducirse la dosis inmediatamente después del término del embarazo y vigilar las concentraciones de glucosa para realizar el reajuste de la dosis. Debe suspenderse la administración de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y de hipolipemiantes durante la lactancia. Incluso 70% de las pacientes que resultan con diabetes mellitus gestacional evolucionan a diabetes tipo 2 en un lapso de 6 a 10 años.

Deberá reclasificarse a todas las pacientes que cursaron con diabetes gestacional a partir de la semana 6 posparto o a las 12 semanas, aplicando los criterios diagnósticos para mujeres no embarazadas cada uno a tres años, de acuerdo con los factores de riesgo. Los objetivos metabólicos a alcanzar son: glucemia en ayuno $>70 \text{ mg/dL}$ y $<95 \text{ mg/dL}$; glucemia posprandial, en una hora $<140 \text{ mg/dL}$ y en dos horas $<120 \text{ mg/dL}$, nocturna 60-100 mg; cetonuria negativa; glucosurias negativas; infecciones negativas; determinaciones de HbA1c de 5 a 6% y cifras mayores de 8% se asocian con 20 a 25% de embriopatías, sobre todo posteriores a la cuarta semana de gestación.

CONCLUSIONES

El éxito del tratamiento de la mujer embarazada con diabetes se fundamenta en el control, desde el punto de vista metabólico, desde antes de la concepción y al continuar con éste durante la evolución del embarazo y, respecto a las pacientes diabéticas gestacionales, en el diagnóstico temprano.

En estas pacientes deben considerarse los factores de riesgo de diabetes gestacional. El tamizaje deberá realizarse en la primera visita de control del embarazo mediante glucemia basal o glucemia casual para establecer la valoración inmediata y detectar diabetes pregestacional si esta visita fuera antes de la semana 24 o diabetes gestacional si la prueba se realizara mediante prueba de tolerancia oral a la glucosa a un paso en las semanas 24 a 28 de gestación. Se recomienda que la gestante se realice el primer control prenatal de la semana 7 a 12 del embarazo. En la semana 24 de gestación debe realizarse la prueba de tolerancia oral a la glucosa, con una carga oral de 75 g en ayunas.

Debe evaluarse la glucemia basal con punto de corte de 92 mg/dL, una hora después de la carga de glucosa con punto de corte de 180 mg/dL y después de dos horas, con punto de corte de 153 mg/dL. Se declara positiva la prueba si al menos uno de estos valores excede el punto de corte prefijado para el diagnóstico.

El tratamiento de la diabetes mellitus gestacional empieza con aspectos nutricionales, ejercicio y vigilancia de la glucosa capilar; el tratamiento farmacológico debe considerarse cuando la dieta y el ejercicio no logran las cifras meta en un periodo de dos semanas.

Los análogos de insulina de acción rápida lispro y aspart son seguros de administrarse

en el embarazo; la dosis total calculada se dividirá en dos tercios predesayuno y un tercio precena (30 minutos antes de los alimentos). La razón será NPH/rápida 2/1 predesayuno y 1/1 precena.

Durante la vigilancia posparto debe suspenderse la administración de insulina una a dos semanas después del término del embarazo en pacientes con diabetes mellitus gestacional.

En las pacientes diabéticas tipo 1 o 2 deberá reducirse la dosis inmediatamente después del término del embarazo y vigilar las concentraciones de glucosa para realizar el reajuste de la dosis.

Deberá reclasificarse a todas las pacientes que cursaron con diabetes mellitus gestacional a partir de la semana 6 posparto o a las 12 semanas, aplicando los criterios diagnósticos para mujeres no embarazadas.

REFERENCIAS

1. González-Ruiz MN, Rodríguez-Bandala C, Salcedo Vargas M, Martínez-Lara E y col. Actualidades en diabetes gestacional. *Rev Sanid Milit Mex* 2014;68:276-282.
2. American Diabetes Association. Strategies for improving care sec 1. In: *Standards of medical care in diabetes 2015*. *Diabetes Care* 2015;38:55-57.
3. Schiavone M, Putoto G, Laterza F, Pizzol D. Gestational diabetes: an overview with attention for developing countries. *Endocr Regul* 2016;50:62-71.
4. Castillo-Cartín A. Diabetes mellitus gestacional. Generalidades. *Rev Med Costa Rica y Centroamérica* 2011;58:109-113.
5. Reader D, Splett P, Gunderson EP, et al. Diabetes care and education dietetic practice group. Impact of gestational diabetes mellitus nutrition practice guidelines implemented by registered dietitians on pregnancy outcomes. *J Am Diet Assoc* 2006;106:1426-1433.
6. Diabetic Association. Medical nutrition therapy evidence based guides for practice. *Nutrition Practice Guidelines for Gestational Diabetes Mellitus*, 2005.
7. García-García C. Diabetes mellitus gestacional. *Med Int Mex* 2008;24:148-156.



Actualidades en el tratamiento de la fiebre en el paciente con sepsis y choque séptico: controversias y recomendaciones basadas en evidencia

Romero-González JP¹, Carrillo-Esper R², Meza-Márquez JM³, Sosa-García JO⁴

Resumen

La fiebre es consecuencia de una respuesta inflamatoria sistémica que puede ser provocada por numerosos estímulos y puede ser un arma de doble filo, debido a que puede tener efectos benéficos, como mejorar la respuesta inmunológica y suprimir el crecimiento bacteriano, pero también tiene efectos dañinos, como aumento de incluso seis veces la tasa metabólica, provocar hiperdinamia, que en pacientes cardíopatas es poco tolerada, e incluso, incrementa el daño pulmonar mediado por citocinas. Por ello, surgen diversas interrogantes acerca de cómo y cuándo debe controlarse la fiebre en el paciente séptico; sin embargo, la evidencia actual es limitada, aunque puede concluirse que el control térmico debe realizarse con temperaturas mayores de 38.5°C con medios físicos y en caso de que no ceda, se sugiere administrar antipiréticos.

PALABRAS CLAVE: fiebre, sepsis, paracetamol, control térmico.

Med Int Méx. 2017 January;33(1):99-108.

Up-to-date in the management of fever in patients with sepsis and septic shock: controversies and recommendations based on evidence.

Romero-González JP¹, Carrillo-Esper R², Meza-Márquez JM³, Sosa-García JO⁴

Abstract

Fever is the result of a systemic inflammatory response that can be triggered by numerous stimuli, which can be a double-edged sword, because it can have beneficial effects, such as improved immune response and suppress bacterial growth, but also harmful effects, such as up to six times

¹ Residente de medicina del enfermo en estado crítico. Hospital Médica Sur, Ciudad de México.

² Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía.

³ Médico adscrito. Unidad de Terapia Intensiva de Infectología, Hospital General de México; Unidad de Terapia Intensiva, Hospital General Naval de Alta Especialidad, Ciudad de México.

⁴ Médico adscrito. Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Médica Sur. Director de Integración de Guías de Práctica Clínica, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), Secretaría de Salud.

Recibido: 16 de agosto 2016

Aceptado: octubre 2016

Correspondencia

Dr. Juan Pablo Romero González
anjupablo@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Romero-González JP, Carrillo-Esper R, Meza-Márquez JM, Sosa-García JO. Actualidades en el tratamiento de la fiebre en el paciente con sepsis y choque séptico: controversias y recomendaciones basadas en evidencia. Med Int Méx. 2017 ene;33(1):99-108.

higher metabolic rate, causing hyperdynamia that in cardiac patients is poorly tolerated and even increases lung damage mediated by cytokines. Therefore several questions arise about how and when to control fever in septic patient; however, current evidence is limited, but it can be concluded that the thermal control must be performed with temperatures above 38.5°C with physical means and if not, give antipyretics is suggested.

KEYWORDS: fever; sepsis; paracetamol; thermal control

Correspondence

Dr. Juan Pablo Romero González
anjupablo@hotmail.com

ANTECEDENTES

A lo largo de la historia, la fiebre ha acompañado al hombre durante el proceso de una enfermedad y se ha considerado benéfica por algunos y un gran mal por otros. Hipócrates (460-357 aC) afirmaba que una fiebre superveniente es favorable y Osler decía que la humanidad sólo tiene tres grandes enemigos: la fiebre, el hambre y la guerra; de éstos, con mucho, el más grande y terrible es la fiebre.¹

También debemos reconocer que tres de los mayores beneficios conferidos a la humanidad se han relacionado con la fiebre, como fue la introducción de la quinina, el descubrimiento de la vacunación y el desarrollo de la asepsia.

Como lo mencionó Osler en su discurso en la 47ª Reunión Anual de la Asociación Médica Americana, la fiebre es el signo cardinal de la infección, y a más de 120 años de publicarse, en la actualidad las enfermedades infecciosas siguen siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad.¹

A pesar de esto, no está claro si la fiebre es realmente el enemigo o la respuesta febril representa un medio para ayudar a combatir la infección, pero tampoco queda claro si la administración de medicamentos antipiréticos o medios físicos

a los pacientes con fiebre de origen infeccioso sea benéfica o perjudicial.

Regulación y control de la temperatura

La termorregulación es un mecanismo homeostático fundamental que mantiene la temperatura corporal en un límite adecuado, a pesar de las grandes diferencias en la temperatura del medio ambiente y la actividad física. A esta capacidad de regular de manera interna la temperatura corporal se le conoce como endotermia. El sistema de termorregulación consta de un sensor aferente límbico, un centro de procesamiento y un sensor eferente de respuesta. En los seres humanos, el hipotálamo es el centro de procesamiento que controla el valor de referencia (*set-point*), que es un parámetro establecido por medio de la generación de potenciales de acción en las neuronas termorreguladoras del hipotálamo.²

Los termorreceptores cálido-sensibles y frío-sensibles forman parte del sensor aferente límbico. La estimulación de los receptores frío-sensibles activa respuestas eferentes retransmitidas a través del hipotálamo, que reducen la pérdida de calor y aumentan la producción del mismo. Estas respuestas incluyen la reducción del flujo sanguíneo en la zona periférica por vasoconstricción y el aumento de la producción de calor por mecanismos como los temblores. Al contrario, la



estimulación de los receptores cálido-sensibles aumenta la pérdida de calor a través de la vasodilatación periférica y el enfriamiento por evaporación causado por la sudoración. Durante la fiebre, el hipotálamo ajusta los mecanismos de termorregulación para mantener la temperatura corporal en un valor de referencia nuevo y más alto que el basal.²

Definición de fiebre

La fiebre es la elevación de la temperatura corporal central debida al incremento de la actividad de los termoefectores de producción y conservación de calor respecto al valor de referencia (*set-point*).³

En términos prácticos, la fiebre es la elevación del valor de referencia de la temperatura corporal como respuesta a citocinas pirógenas que actúan sobre el hipotálamo a través de receptores que estimulan cambios en ese valor.³

La mayoría de los médicos clínicos consideran fiebre a una temperatura oral mayor de 38°C en cualquier momento del día; sin embargo, la temperatura normal de un adulto sano (36.5 a 37°C) varía respecto a la hora del día entre 0.5 y 1°C. Por ejemplo, la temperatura es más baja por la mañana (alrededor de las 6:00 am) y más alta por la tarde (16:00 a 18:00 horas). La temperatura del cuerpo normalmente también se eleva como respuesta a diferentes situaciones, como la actividad física y el clima cálido.⁴

La cifra de temperatura considerada fiebre es arbitraria y depende de la finalidad para la que se defina. La Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos define a la fiebre en la unidad de cuidados intensivos como la elevación de la temperatura por arriba de 38.3°C.⁵

El grado de temperatura también puede variar de acuerdo con el método usado para su me-

dición. Antes, el sitio considerado ideal para la toma de la temperatura corporal era la arteria pulmonar; sin embargo, este método ha caído en desuso debido a su grado de invasividad.⁵ La termometría infrarroja en el oído ha demostrado proporcionar valores sólo unas décimas de grado por debajo de la temperatura de la arteria pulmonar o cerebral. La temperatura rectal obtenida por termómetro electrónico proporciona unas décimas de grado arriba de la temperatura central; sin embargo, esta técnica es percibida por el paciente como desagradable, además de tener alto riesgo de lesionar la mucosa rectal. La medición oral está influida por actividades como comer, beber o por la existencia de dispositivos de ventilación que proporcionan aire caliente. Las mediciones axilares subestiman de manera sustancial la temperatura central; por tanto, el método con mayor precisión para la obtención de la temperatura es a través de un termistor intravascular y como alternativa, la termometría infrarroja del oído.⁶

Patogénesis de la fiebre

La fiebre es consecuencia de una respuesta inflamatoria sistémica que puede ser provocada por numerosos estímulos, con frecuencia está asociada con bacterias y sus endotoxinas, pero también por virus, levaduras, espiroquetas, protozoarios, reacciones inmunitarias, hormonas, medicamentos y polinucleótidos sintéticos. Por esto, la respuesta febril implica la activación del sistema inmunológico innato por patrones moleculares asociados con patógenos o por patrones moleculares asociados con daño a través de los receptores tipo Toll. Esta activación conduce a la producción de citocinas pirógenas como la IL-1b, IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Estas citocinas son glicoproteínas producidas especialmente por monocitos y macrófagos, pero también por células endoteliales y astrocitos; otras moléculas que también muestran actividad pirógena son los interferones α , β y γ .^{7,8}

Estas citocinas pirógenas actúan en un área del cerebro conocida como *organum vasculosum* de la *laminae terminalis*, que conduce a la liberación de prostaglandina E2 a través de la activación de la enzima ciclooxigenasa 2. La prostaglandina E2 se une a los receptores en el hipotálamo, que conducen a aumento de la producción de calor y disminución en la pérdida del mismo, hasta que la temperatura en el hipotálamo alcanza un nuevo y elevado valor de referencia. Una vez alcanzado este nuevo valor de referencia, el hipotálamo mantiene la homeostasia alrededor de éste por los mismos mecanismos que intervienen en la regulación de la temperatura corporal normal.^{7,8}

Existen además varios sistemas de retroalimentación negativa para evitar la excesiva elevación de la temperatura corporal. Uno de ellos es el sistema de glucocorticoides, que actúa a través del factor nuclear kappa-beta (FN- κ B) y del activador de la proteína 1 (AP-1). Ambos mediadores tienen propiedades antiinflamatorias, por lo que regulan a la baja la producción de citocinas pirógenas. Otro sistema que modula la respuesta febril son las citocinas antipiréticas, entre las que se incluyen el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1a) y la proteína de unión a TNF- α (Figura 1).⁸

Los sistemas de retroalimentación negativos descritos no son los únicos mecanismos que existen para proteger a las células del daño por la respuesta febril. Existen las proteínas de choque al calor, que proporcionan resistencia intrínseca al daño térmico. Los genes que codifican estas proteínas representan un sistema importante que proporciona protección a las células, no sólo contra los extremos de temperatura, sino también contra otras tensiones potencialmente letales, que incluyen productos químicos tóxicos y las lesiones por radiación.⁸

Consecuencias de la fiebre

La respuesta febril conduce a un marcado aumento de la tasa metabólica; por ejemplo, la generación de fiebre asociada con temblor aumenta hasta seis veces la tasa metabólica por encima de los niveles basales. En pacientes críticamente enfermos con fiebre, el enfriamiento reduce el consumo de oxígeno en aproximadamente 10% por cada grado centígrado de disminución en la temperatura central, además de reducir de manera significativa el gasto cardíaco y la ventilación minuto.⁹

Numerosos estudios demuestran que la fiebre mejora la respuesta inmunitaria, aumenta la movilidad y actividad de los leucocitos, estimula la producción de interferón, produce la activación de los linfocitos T y reduce la concentración de hierro en el plasma (cambian a ferritina) durante la fase mediada por citocinas, por lo que suprime de esta manera la reproducción bacteriana.^{9,10}

La fiebre, junto con los efectos específicos de IL-1 y TNF- α , forman procesos integrados que están implicados en la respuesta a la infección y en casos inflamatorios agudos. La IL-1 y el TNF- α favorecen la liberación de neutrófilos y mejoran sus funciones, producen vasodilatación y aumentan la adhesividad de las células, aumentan la producción del factor activador de plaquetas y trombomodulina de las células endoteliales, proteólisis y glicogenólisis en los músculos, movilizan lípidos de los adipocitos, producen proteosíntesis y glicogenólisis en el hígado, inducen la proliferación de fibroblastos, activan los osteoclastos y la liberación de colagenasa de los condrocitos, inducen actividad de ondas lentas en el cerebro durante el sueño, liberan hormona adrenocorticotropa, beta endorfinas, hormona del crecimiento, vasopresina, insulina, cortisol y catecolaminas. Además, en las cirugías de larga duración, el TNF- α y parcialmente también la

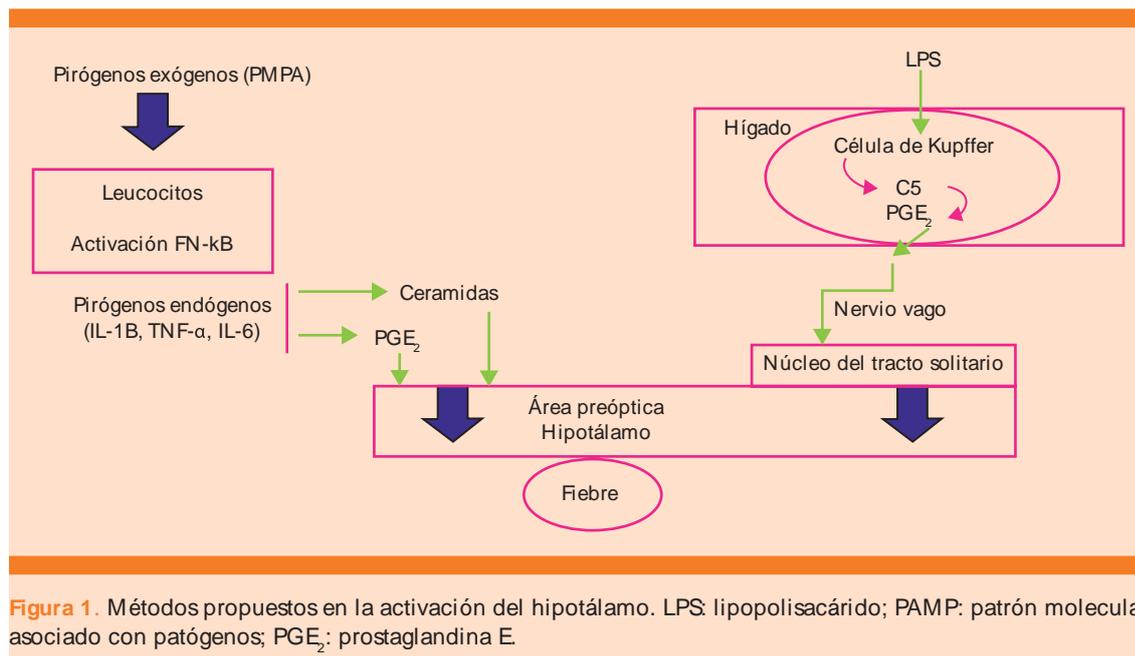


Figura 1. Métodos propuestos en la activación del hipotálamo. LPS: lipopolisacárido; PAMP: patrón molecular asociado con patógenos; PGE₂: prostaglandina E.

IL-1 pueden producir caquexia, principalmente por disminución del apetito, que es lo que ocurre durante las infecciones crónicas, los procesos inflamatorios y los neoplásicos. El TNF- α e IL-1 activan las células T al estimular la producción de IL-2. La IL-1 aumenta la proliferación de células B y como estos procesos tienen una temperatura óptima de 39.5°C, se supone entonces que la fiebre es un factor positivo (Cuadro 1).¹⁰

El riesgo de la fiebre

Al igual que la inflamación, la fiebre puede ser un arma de doble filo. Ya se detalló el beneficio que puede conllevar la respuesta febril; sin embargo, los cambios fisiológicos ocasionados por ésta, como es el aumento del metabolismo, la taquicardia, elevación del gasto cardiaco e incluso el incremento del daño pulmonar mediado por citocinas en un paciente con disfunción miocárdica o pulmonar, serían contraproducentes; por tanto, los pacientes críticos que tienen un aporte limitado de oxígeno se ven favorecidos en la reanimación cuando la temperatura disminuye de 39 a 37°C (Figura 2).¹¹⁻¹⁵

Cuadro 1. Beneficios inmunológicos de la fiebre

Mejoría de la migración y motilidad de neutrófilos y monocitos
Mejoría de la pinocitosis y fagocitosis
Incremento de la producción de radicales de oxígeno por los fagocitos
Incremento de la producción de interferón
Incremento de la actividad antiviral, antitumoral y estimulación antiproliferativa de células NK y de interferón
Inducción antianafilaxia potenciada por interferón (anergia)
Mejoría de la expresión de receptores Fc
Incremento en la activación, expresión, reclutamiento y actividad citotóxica de células T-helper
Incremento en la producción de anticuerpos
Incremento en la respuesta proliferativa de células T a los mitógenos no específicos, IL-1 y 2 y linfocitos alogénicos
Incremento de la muerte intracelular de bacterias
Incremento del efecto bactericida de agentes antimicrobianos
Inducción de proteínas de choque al calor como citoprotectores en las células del huésped
Inducción de proteínas de choque al calor de patógenos, que activan las defensas del huésped

Además, está demostrado que la fiebre en el paciente con lesión neurológica aguda incrementa la mortalidad, debido a que la elevación de la temperatura mayor de 37°C aumenta el

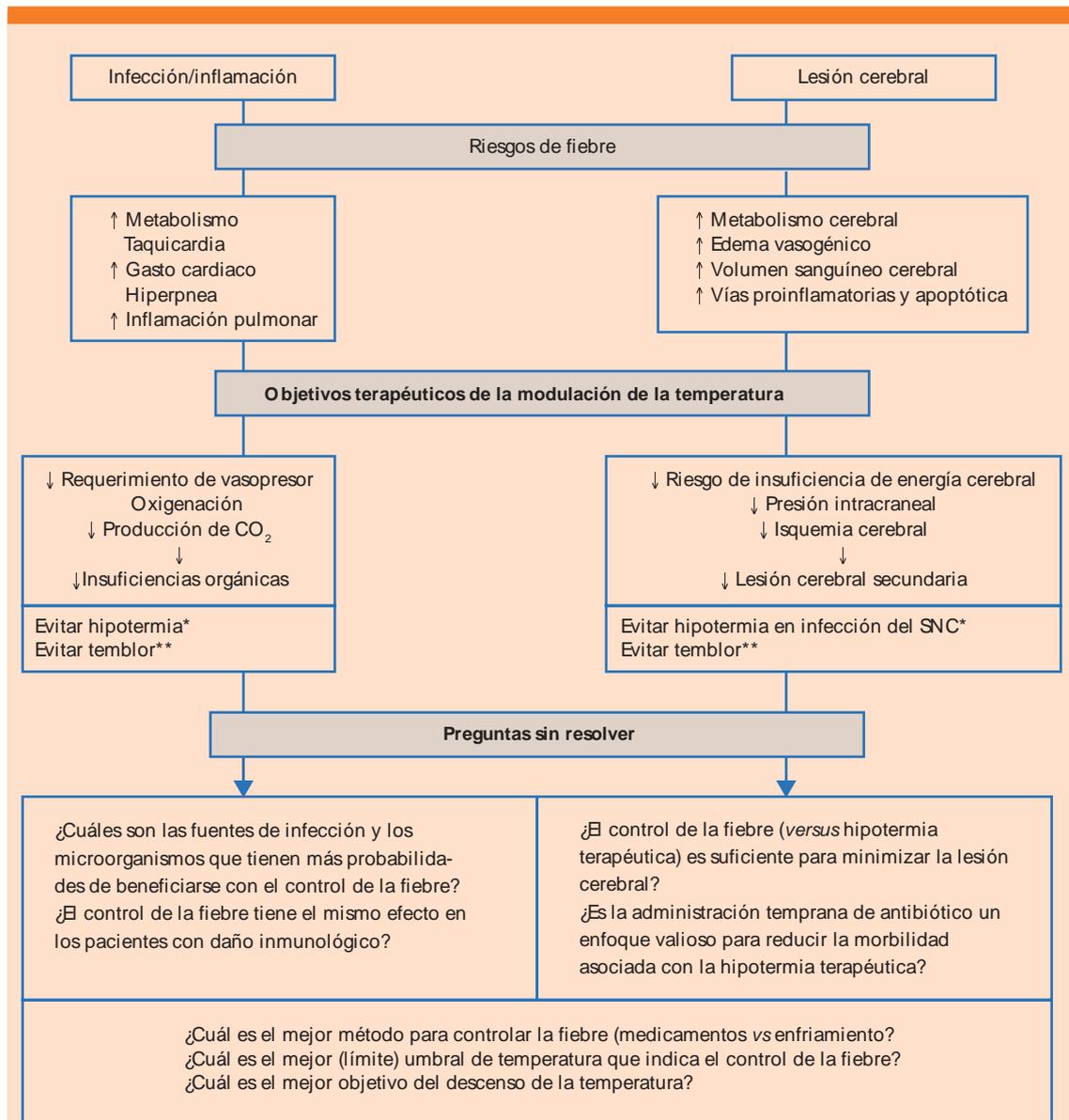


Figura 2. Riesgos potenciales de la fiebre que indican modulación terapéutica de la temperatura.
 * La hipotermia inducida puede aumentar el riesgo de infección secundaria e inducir trastornos cardiovasculares. En los pacientes con meningitis bacteriana se asocia con aumento de la mortalidad.
 ** El temblor es común y con efecto perjudicial adverso de enfriamiento físico que necesita ser prevenido y controlado. TH: hipotermia terapéutica; SNC: sistema nervioso central.

metabolismo y volumen sanguíneo cerebral y, por consiguiente, favorece el edema cerebral de

tipo vasogénico, así como la activación de las vías de muerte neuronal.¹⁶⁻¹⁷



En la enfermedad vascular cerebral isquémica aguda, la fiebre está estrechamente asociada con incremento de la morbilidad y mortalidad, incluso en 20%.^{18,19} Un problema similar se observa en las lesiones cerebrales traumáticas, en las que la fiebre es responsable de las lesiones cerebrales secundarias catastróficas. En las lesiones neurológicas, por tanto, el control de la fiebre es un eje terapéutico importante para prevenir el empeoramiento de las lesiones primarias.^{20,21}

Causas de fiebre en la unidad de cuidados intensivos

Debido a que la fiebre aparece con mayor frecuencia en enfermedades infecciosas, es considerada el sello distintivo de la infección; sin embargo, a pesar de ser un signo que acompaña a muchos procesos infecciosos, no es válido en todos los casos; tampoco su magnitud y duración se correlacionan con la gravedad de la infección.²²

La fiebre también puede aparecer durante enfermedades no infecciosas; por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias, trastornos neoplásicos, trombosis, infarto, estrés, etcétera (Cuadros 2 y 3). Cualquier proceso patológico que provoque la liberación de las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6, y TNF- α se traducirá en aparición de la fiebre.²²

Por razones que no están del todo claras, la mayor parte de los trastornos no infecciosos por lo general no ocasionan fiebre de más de 38.9°C, a excepción de la fiebre provocada por medicamentos y la fiebre secundaria a la transfusión sanguínea. Por tanto, si la temperatura aumenta por encima de este umbral, debe considerarse que el origen es infeccioso.²²

Evidencia del tratamiento de la fiebre en sepsis

En la actualidad existe controversia en relación con el tratamiento de la fiebre en el enfermo

Cuadro 2. Causas no infecciosas de fiebre en la unidad de cuidados intensivos

Alcohol-retiro del fármaco
Fiebre posquirúrgica (48 horas posquirúrgicas)
Fiebre postransfusión
Fiebre medicamentosa
Infarto-hemorragia cerebral
Insuficiencia suprarrenal
Infarto de miocardio
Pancreatitis
Colecistitis acalculosa
Isquemia intestinal
Neumonitis por aspiración
Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (en fase fibroproliferativa aguda y tardía)
Hemorragia subaracnoidea
Embolia grasa
Rechazo del trasplante
Trombosis venosa profunda
Embolia pulmonar
Gota-pseudogota
Hematoma
Cirrosis (sin peritonitis primaria)
Hemorragia gastrointestinal
Flebitis-tromboflebitis
Reacción al medio de contraste
Neoplasia
Úlceras por decúbito

Cuadro 3. Infecciones comunes y causa de fiebre en la unidad de cuidados intensivos

Neumonía asociada con ventilador
Sinusitis
Infección relacionada con el catéter
Sepsis por bacterias gramnegativas
Diarrea por <i>C. difficile</i>
Sepsis de foco abdominal
Infecciones de herida complicada

en estado crítico debido a la variabilidad de la población que se trata en las unidades de cuidados intensivos (UCI), así como la ausencia de evidencia científica contundente acerca de cómo proceder al respecto. Por esto, surge una serie de cuestionamientos: ¿la fiebre es una manifestación benéfica o dañina para el paciente?, ¿en qué tipo de población debe tratarse la fiebre?, ¿a partir de qué grado de temperatura debe tratar-

se?, ¿cuándo están indicados los medios físicos?, ¿en qué momento y qué tipo de antipirético debe administrarse para el tratamiento de la fiebre?, entre otras interrogantes, que es importante responder para la adecuada atención y tratamiento del paciente con fiebre.

En un estudio observacional se evaluó la prescripción de paracetamol en pacientes con sepsis de origen médico y quirúrgico. Entre los resultados se demostró que el índice de variabilidad de la fiebre ($p < 0.001$) y los valores del sistema APACHE con alto riesgo de muerte ($p = 0.01$) fueron los principales factores de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos (UCI, $p = 0.001$). En cuanto a las indicaciones de paracetamol, se observó que 69% de los pacientes recibe paracetamol durante su estancia en la UCI y 10% lo tiene prescrito con horario; la dosis promedio de paracetamol al día es de 6.4 gramos. Además, no existe relación entre los picos de temperatura y la administración de paracetamol, puesto que 88% de los pacientes en el grupo de fiebre, comparado con 60% de los pacientes del grupo sin fiebre, recibió paracetamol. Los pacientes con fiebre tuvieron mayor riesgo de muerte en la UCI, comparados con los pacientes afebriles ($p < 0.001$), debido a que tenían mayor variabilidad y picos en la temperatura. Por último, y según el diagnóstico y gravedad de la enfermedad, los pacientes que tienen temperatura $> 38^\circ\text{C}$ en cualquier momento de su estancia en la UCI son 6.8 veces más propensos a recibir paracetamol que los que no tienen fiebre (razón de momios [OR] 6.8, intervalo de confianza [IC] 95%, 1.9-24.7).²³

En pacientes con sepsis grave o choque séptico por bacterias gramnegativas, Mohr y colaboradores realizaron un estudio de cohorte para evaluar si la administración de antipiréticos en las primeras seis horas de diagnóstico en esta población incrementaba el riesgo de mortalidad. Entre los resultados se demostró que los pacientes tratados con antipiréticos fueron menos propensos

a requerir la UCI ($p < 0.01$), ventilación mecánica ($p = 0.01$) y administración de vasopresores ($p < 0.01$). Se observó mortalidad de 29% a los 28 días de seguimiento, que fue menor en los pacientes a los que se les administró antipirético (22 versus 35%, $p = 0.012$). La administración temprana de antipiréticos no se asoció con el uso de ventilación mecánica ($p = 0.08$), administración de vasopresores ($p = 0.23$) y terapia de reemplazo renal ($p = 0.60$).²⁴

La fiebre es una manifestación frecuente en el enfermo grave que se asocia de manera independiente con riesgo de mortalidad en pacientes con enfermedad no neurológica. Por ello, el grupo FACE (*Fever and Antipyretic in Critically ill patients*) diseñó un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico para evaluar la asociación independiente de fiebre y administración de antipiréticos con mortalidad en pacientes críticamente enfermos con o sin sepsis. De los 1,425 pacientes incluidos, 606 enfermos tuvieron criterios de sepsis durante las primeras 24 horas, y los 819 pacientes restantes no tuvieron sepsis. La mortalidad a los 28 días en pacientes sépticos fue significativamente mayor que en los no sépticos. Los pacientes sépticos mostraron grados más altos de temperatura que los no sépticos (38.3 vs 37.8°C , $p < 0.001$), siendo frecuente $\geq 38.5^\circ\text{C}$ durante los primeros siete días de estancia en la UCI. En relación con el límite de referencia de 36.5 a 37.4°C , en los pacientes con sepsis con temperatura de 37.5 a 38.4°C se observó disminución de la mortalidad (OR 0.45, $p = 0.014$), a diferencia de los sujetos con temperatura $\geq 38.5^\circ\text{C}$, que no fue estadísticamente significativa (38.5 a 39.4°C ; OR 0.52, $p = 0.09$; $\geq 39.5^\circ\text{C}$; OR 0.47, $p = 0.11$). A diferencia de los pacientes no sépticos, el riesgo de mortalidad ajustado se incrementó con el máximo grado de temperatura $\geq 39.5^\circ\text{C}$ (OR 8.14, $p = 0.01$). Además, en pacientes con sepsis, con la administración de antiinflamatorios no esteroides o acetaminofén se observó incremento en el riesgo de mortalidad (antiinflamatorios no esteroides:



OR 2.61, $p=0.028$; acetaminofén: OR 2.05, $p=0.01$); a diferencia de los pacientes no sépticos, la prescripción de antipiréticos no se asoció con mortalidad. El uso de medios físicos no se asoció con mortalidad en pacientes sépticos (OR 1, $p=0.99$) o no sépticos (OR 1.14, $p=0.74$).²⁵

La administración de antipiréticos en el control de la fiebre en pacientes con sepsis ha sido un tema de controversia en cuanto al incremento de la morbilidad y mortalidad en esta población, lo que no se observó con el uso de medios físicos. En 2012, Schortgen y colaboradores realizaron un ensayo clínico aleatorizado (Sepsiscool) en pacientes con sepsis y fiebre mayor de 38.3°C que requirieron la administración de vasopresores, con el objetivo de demostrar que el uso de enfriadores externos disminuía la administración de vasopresores incluso en 50% de la dosis basal a las 48 horas, así como el delta SOFA, la mortalidad a los 14 días, egreso de la UCI y del hospital. En cuanto al objetivo primario, hubo disminución de 50% en la prescripción de vasopresores con respecto a la dosis basal a las 12 horas de tratamiento en el grupo de enfriadores externos, con diferencia absoluta de 34% (IC 95%, 21 a 46%, $p<0.001$); así como en la reversión del estado de choque, con diferencia absoluta de 13% (IC 95%, 2 a 25%). En cuanto a los objetivos secundarios, el delta SOFA y el riesgo de mortalidad a los 14 días (OR 0.36, IC 95%, 0.16 a 0.76, $p=0.01$) fueron significativamente menores en el grupo de enfriadores externos, lo que no se mantuvo hasta el egreso de la UCI o del hospital.²⁶

En una revisión sistemática con metanálisis se evaluó la administración de antipiréticos en pacientes críticamente enfermos. Los desenlaces evaluados fueron la mortalidad en la UCI en pacientes tratados con antipiréticos *versus* los que no recibieron este tratamiento (primario), así como los cambios en los grados de temperatura, estancia en la UCI y estancia hospitalaria

(secundarios). En el análisis se incluyeron tres estudios que sumaron 320 pacientes, que se dividieron en dos grupos: 1) tratamiento de la fiebre (163 pacientes) y 2) grupo control (157 pacientes); 27 y 30% del grupo 1 y 2 fallecieron, respectivamente, durante su estancia en la UCI (riesgo relativo [RR] 0.91, IC 95%, 0.65-1.28), sin diferencia significativa en pacientes de origen quirúrgico (RR 2.19, IC 95%, 0.68-7.06) o séptico (RR 0.80, IC 95%, 0.56-1.13). Asimismo, no hubo diferencia en los días de estancia en la UCI y estancia hospitalaria en ambos grupos; los pacientes tratados con antipiréticos tuvieron disminución en los grados de temperatura ($p=0.014$).²⁷

En el estudio HEAT se evaluó si la administración de paracetamol *versus* placebo disminuía los días libres de estancia en la UCI en pacientes mayores de 16 años con temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ que recibieron antibióticos por sospecha de foco infeccioso o confirmación de éste. En la evaluación final se incluyeron 690 pacientes, de los que 346 se asignaron al grupo de paracetamol y 344 al grupo placebo. En cuanto al objetivo primario, no hubo diferencia significativa en el número de días libres de estancia en la UCI a los 28 días entre el grupo de paracetamol (23 días) y el grupo placebo (22 días), con diferencia absoluta de 0 días (IC 96.2% 0-1; $p=0.07$). En relación con los objetivos secundarios, no hubo diferencia significativa en ambos grupos en cuanto a mortalidad a los 28 y 90 días y días de estancia en la UCI. En cuanto a los efectos adversos, la disfunción hepática fue similar en ambos grupos (OR 0.89, IC 95%, 0.69 a 1.16; $p=0.40$).²⁸

Recomendaciones

En pacientes con sepsis grave o choque séptico con temperatura de 37.5 a 38.4°C no se recomienda tratamiento. En pacientes con sepsis grave o choque séptico con temperatura $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ se recomienda tratamiento con medios físicos y

en caso de que la fiebre no ceda, se sugiere la administración de antipiréticos. En pacientes con sepsis grave o choque séptico con temperatura mayor a 37.5°C asociado con comorbilidad (enfermedades cardiovasculares o neurológicas), se recomienda tratamiento con medios físicos y en caso de que la fiebre no ceda, se sugiere la administración de antipiréticos. No se recomienda la administración continua de paracetamol en el control de la fiebre porque no demostró ser una intervención efectiva.

REFERENCIAS

- Osler W. The study of the fevers of the south. *JAMA* 1896;XXVI:1001-1004.
- Boulant JA. Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. *Clin Infect Dis* 2000;31:157-161.
- Harden LM, Kent S, Pittman QJ, Roth J. Fever and sickness behavior: Friend or foe? *Brain Behav Immun* 2015;50:322-33.
- Ramón-Romero F, Farías JM. La fiebre. *Revista de la Facultad de Medicina, UNAM* 2014;4:20-33.
- O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 2008;36:1330-1340.
- Guiliano KK, Guiliano AJ, Scott SS, MacLachlan E, et al. Temperature measurement in critically ill adults: a comparison of tympanic and oral methods. *Am J Crit Care* 2000;9:254-261.
- Young PJ, Saxena M. Fever management in intensive care patients with infections. *Critical Care* 2014;18:206.
- LeGrand EK, Alcock J. Turning up the heat: immune brinksmanship in the acute-phase response. *Q Rev Biol* 2012;87:3-18.
- Launey Y, Nessler N, Mallédant Y, Seguin P. Clinical review: fever in septic ICU patients -friend or foe? *Critical Care* 2011;15:222.
- Blatteis CM. Fever: pathological or physiological, injurious or beneficial? *J Therm Biol* 2003;28:1-13.
- Fabio Silvio Taccone FS, Saxena M, Schortgen F. What's new with fever control in the ICU. *Intensive Care Med* 2014;40:1147-1150.
- Niven DJ, Stelfox HT, Shahpori R, Laupland KB. Fever in adult ICUs: an interrupted time series analysis. *Crit Care Med* 2013;41:1863-1869.
- Young PJ, Saxena M, Beasley R, Bellomo R, et al. Fever mortality in critically ill patients with or without infection. *Intensive Care Med* 2012;38:437-444.
- Netzer G, Dowdy DW, Harrington T, Chandolu S, et al. Fever is associated with delayed ventilator liberation in acute lung injury. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10:608-615.
- Seguin P, Roquilly A, Mimos O, Maguet PL, et al. Risk factors and outcomes for prolonged vs brief fever: a prospective cohort study. *Crit Care* 2012;16:150.
- Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, et al. Targeted temperature management at 33°C vs 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013;369:2197-2206.
- Beurskens CJ, Horn J, de Boer AM, Schultz MJ, et al. Cardiac arrest patients have an impaired immune response, which is not influenced by induced hypothermia. *Crit Care* 2014;18:162.
- Saini M, Saqqur M, Kamruzzaman A, Lees KR, Shuaib A. Effect of hyperthermia on prognosis after acute ischemic stroke. *Stroke* 2009;40:3051-3059.
- Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 2000;31:410-414.
- Badjatia N. Hyperthermia and fever control in brain injury. *Crit Care Med* 2009;37:250-257.
- Li J, Jiang JY. Chinese head trauma data bank: effect of hyperthermia on the outcome of acute head trauma patients. *J Neurotrauma* 2012;29:96-100.
- Marik PE. Fever in the ICU. *Chest* 2000;117:855-869.
- Selladurai S, Eastwood GM, Bailey M, Bellomo R. Paracetamol therapy for septic critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care Resusc* 2011;13:181-186.
- Mohr N, Skrupky L, Fuller B, Moy H, et al. Early antipyretic exposure does not increase mortality in patients with gram-negative severe sepsis: a retrospective cohort study. *Intern Emerg Med* 2012;7:463-470.
- Lee BH, Inui D, Suh GY, Kim JY, et al. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multicenter prospective observational study. *Crit Care* 2012;16:33.
- Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, Devaquet J, et al. Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1088-1095.
- Serpa Neto A, Pereira VG, Colombo G, Scarin FC, et al. Should we treat fever in critically ill patients? A summary of the current evidence from three randomized controlled trials. *Einstein (Sao Paulo)* 2014;12:518-523.
- Young P, Saxena M, Bellomo R, Freebairn R, et al. Acetaminophen for fever in critically ill patients with suspected infection. *N Engl J Med* 2015;373:2215-2224.



Mielitis transversa asociada con infección por virus de chikunguña

González-Galván LM¹, Arredondo-Ruiz P¹, Chac-Lezama G¹, Molina-Villena AA¹, Sáenz-Castro M¹, Pérez-García JA², Alonso-Martínez D², Ramírez-Valadez C³, Peña-Pérez CA⁴

Resumen

El virus de chikunguña se manifiesta en los seres humanos como una tríada de síntomas: fiebre, erupción cutánea y artralgias. El nombre de chikunguña se derivó del debilitante dolor en las articulaciones en las poblaciones africanas durante un brote en 1952-1953, en lo que ahora se conoce como Tanzania. La palabra local chikunguña significa lo que dobla hacia arriba, como resultado de la postura encorvada causada por el dolor que causa la enfermedad. La infección por el virus de chikunguña normalmente es una enfermedad de alivio espontáneo y puede manifestarse como encefalopatía, encefalitis, miocarditis, hepatitis e insuficiencia multiorgánica; sin embargo, se han reportado pocos casos con afección del sistema nervioso central, con mortalidad de 10% en este grupo de pacientes. Entre las complicaciones neurológicas reportadas están las encefalitis, miopatías, neuropatías y polineuropatía.

PALABRAS CLAVE: mielitis transversa, chikunguña.

Med Int Méx. 2017 January;33(1):109-115.

Transverse myelitis associated to chikungunya virus infection.

González-Galván LM¹, Arredondo-Ruiz P¹, Chac-Lezama G¹, Molina-Villena AA¹, Sáenz-Castro M¹, Pérez-García JA², Alonso-Martínez D², Ramírez-Valadez C³, Peña-Pérez CA⁴

Abstract

Chikungunya virus is presented as a triad of symptoms: fever, rash and joint pain in humans. Chikungunya name was derived from debilitating joint pain in African populations during an outbreak in 1952-1953, in what is now known as Tanzania. The local word chikungunya means that which bends up as a result of the stooped posture secondary to pain caused by the disease. Infection due to chikungunya virus is usually a self-limiting disease. It may manifest as encephalopathy, encephalitis, myocarditis, hepatitis and multiple organ failure, but few cases have been reported with the central nervous system disease with a mortality of 10% in this group of patients. The neurological complications reported include encephalitis, myopathy, neuropathy and polyneuropathy.

KEYWORDS: transverse myelitis; chikungunya

¹ Médico residente de Medicina Interna.

² Internista.

³ Internista y neurólogo.

⁴ Jefe del curso de Medicina Interna.

Hospital General Naval de Alta Especialidad, Ciudad de México.

Recibido: 13 de abril 2016

Aceptado: agosto 2016

Correspondencia

Dr. Luis Mario González Galván
dr.galvan1206@gmail.com

Este artículo debe citarse como

González-Galván LM, Arredondo-Ruiz P, Chac-Lezama G, Molina-Villena AA y col. Mielitis transversa asociada con infección por virus de chikunguña. Med Int Méx. 2017 ene;33(1):109-115.

ANTECEDENTES

El virus de chikunguña es un alfavirus transmitido por mosquitos que en los seres humanos causa fiebre y dolores debilitantes en las articulaciones. Estos dolores pueden durar meses o años. Su vector principal es por el mosquito tropical y subtropical *Aedes aegypti*, pero también es transmitido por el mosquito *Aedes albopictus*, especie que también puede encontrarse en climas más templados. En los últimos años, el virus ha pasado de una relativa oscuridad para convertirse en una amenaza mundial de salud pública que afecta a millones de personas en todo el mundo, por lo que se ha vuelto causa frecuente de enfermedad febril asociada con los viajes. A continuación se comunica el caso de un paciente con infección por virus de chikunguña, con afectación neurológica, misma que es poco frecuente y cuya fisiopatología no puede entenderse.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 57 años de edad, de ocupación maquinista; actualmente es chofer de taxi y campesino, residente en Acapulco, Guerrero, sin antecedentes heredofamiliares de importancia de su padecimiento actual. Tuvo aplicación de vacuna antiinfluenza en noviembre de 2015, padecía diabetes mellitus tipo 2 de tres años de diagnóstico, en tratamiento con metformina 850 mg vía oral, cada 12 horas; entre los antecedentes infecciosos refirió diagnóstico de infección por virus de chikunguña en febrero de 2015 (fiebre y artralgias, con tratamiento con antiinflamatorios no esteroides).

Inició su padecimiento actual en noviembre de 2015 con cuadro de tres semanas de evolución, de curso insidioso, caracterizado por fiebre intermitente, astenia, adinamia, hiporexia, mioartralgias y ataque al estado general. Se valoró en medio privado y en el Hospital Naval

de Acapulco, donde recibió tratamiento sintomático con antiinflamatorios no esteroides bajo el presunto diagnóstico de infección subaguda por virus de chikunguña sin mostrar alivio; debido a la evolución tórpida, acudió a revaloración el 21 de noviembre de 2015 por tener disminución de la fuerza en las extremidades inferiores, con zonas de hipoestésias y disestésias, además de dificultad en la deambulación; lo anterior progresó en 48 horas, con disminución de la fuerza en las extremidades superiores y se agregó un cuadro de tos productiva, pero con dificultad para la expectoración.

Se refirió al Hospital General Naval de Alta Especialidad, bajo la sospecha diagnóstica de síndrome de Guillain-Barré y neumonía nosocomial. A su ingreso se integró el diagnóstico de síndrome medular transversal nivel T5 de causa a determinar; además, el paciente tenía datos de sepsis grave y disfunción orgánica múltiple (SOFA 11 puntos). Con base en lo anterior se cumplieron metas de la campaña para incrementar la supervivencia en sepsis; asimismo, se necesitó otorgar soporte a la función renal con hemodiálisis por una lesión renal aguda AKIN III. Ingresó a la sala de cuidados intensivos con la siguiente evolución clínica:

Signos vitales con frecuencia cardíaca: 73 lpm, frecuencia respiratoria 13 rpm, temperatura: 36.6°C, presión arterial: 156/79 mmHg, presión arterial media: 103 mmHg, SO_2 : 97%; en términos neurológicos, con funciones mentales sin alteraciones, nervios craneales: sin alteraciones, sistema motor: con hipotonía y plejía de los miembros pélvicos, fuerza muscular: miembro torácico izquierdo 3/5 y miembro torácico derecho 4-/5, tanto distal como proximal, sistema sensitivo: hipoestésias a nivel T5, reflejos de estiramiento muscular: con arreflexia patelar y aquilea, ++/++++ en las extremidades superiores, respuesta plantar indiferente bilateral; esfínteres: con hipotonía del esfínter anal, con

sonda trasuretral; cerebelo: sin alteraciones, meníngeos y movimientos anormales: ausentes, marcha: sin poder erguirse con apoyo de vasopresores, con deshidratación moderada de las mucosas, palidez de tegumentos + /+++ , ruidos cardiacos rítmicos, sin datos de soplos, con existencia de estertores subcrepitantes infraescapulares bilaterales, abdomen blando, depresible, sin datos de irritación peritoneal, sin visceromegalias. Con todo lo anterior se integró el diagnóstico de síndrome medular trasverso a nivel de T5, de causa a determinar. Se decidió realizar el siguiente abordaje: punción lumbar con las siguientes características del líquido cefalorraquídeo: proteínas 668 mg/dL, glucosa 140 mg/dL, leucos 0 cel, eritrocitos 63,500 cel, tinción de Gram y tinta china negativa. En el estudio de resonancia magnética de la columna se observó hiperintensidad en el cordón medular, en secuencias T2 desde C3 hasta T1, de predominio en cordones anteriores y laterales, pero que prácticamente abarcaban todo el cordón medular con edema (Figura 1).

Estudios de laboratorio: biometría hemática con leucocitos de 29,400 cel/mm³, linfocitos 4,900, neutrófilos de 14,300, hemoglobina de 12.5 g/dL, hematócrito: 33.8%, plaquetas: 201,000, química sanguínea BUN: 121 mg/dL, creatinina: 4.6 mg/dL, glucosa: 470 mg/dL; examen general de orina: sedimento 1-2 leucos XC, bacterias +, eritrocitos 8-15 XC, folato 18 ng/mL, vitamina B₁₂ 1,500 pg/mL, procalcitonina 9.49; pruebas de funcionamiento hepático: albúmina: 2.2 g/dL, fosfatasa alcalina: 196 UI/L, ALT: 64 UI/L, AST: 94 UI/L, BD: 2.6 mg/dL, BI: 2 mg/dL, BT: 4.6 mg/dL, deshidrogenasa láctica 1,725 UI/L, electrolitos séricos: magnesio: 3.11 meq/L, sodio: 132 meq/L, fósforo: 7.9 meq/L, cloro: 96 meq/L, calcio 7.2 meq/L, inmunoglobulina E 65.23 mg/dL, inmunoglobulina A: 417.00 mg/dL, inmunoglobulina G: 1,155 mg/dL, inmunoglobulina M: 33 mg/dL parámetro bajo, complemento C3: 142.8 mg/dL, complemento C4: 32.9 mg/dL, proteína C reactiva: 13 g/L, VSG: 56 mm/h, gasometría arterial con pH: 7.43, PCO₂: 26, pO₂: 91, SO₂: 96%, HCO₃: 17.7 con BE: -6.7, lactato de 2.2 mmol,

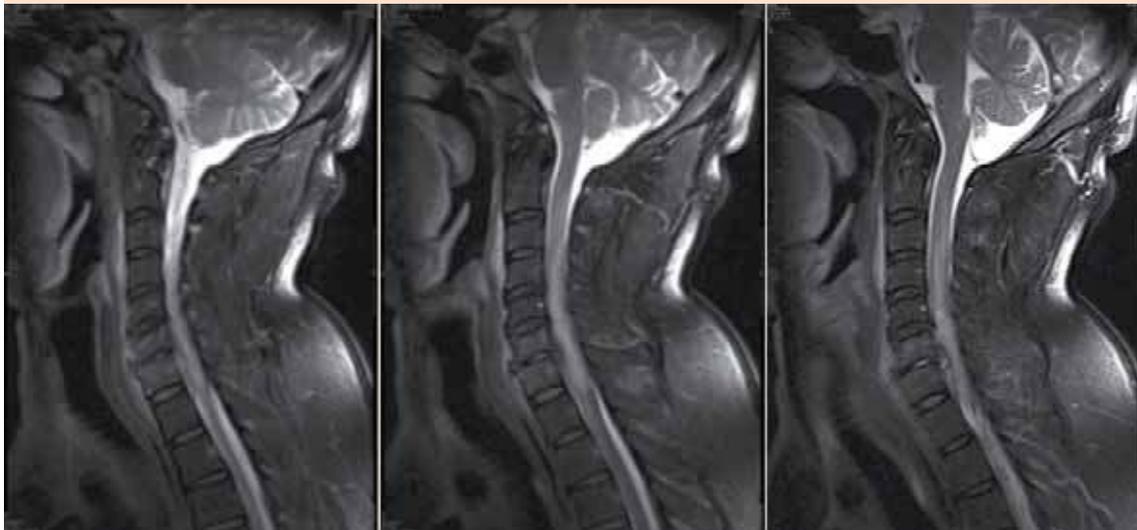


Figura 1. Hiperintensidad en el cordón medular en secuencias T2, desde C3 hasta T1, de predominio en los cordones anteriores y laterales que prácticamente abarcaba todo el cordón medular con edema.

CKT total: 365 UI/L, *Brucella* (2-mercaptoetanol) negativa, lupus eritematoso generalizado (ANAS, anti-ADN doble cadena) negativo, neuromielitis óptica anti-NMO (anticuerpos antiacuaporina 4) negativa, chikunguña (anticuerpos antichikunguña IgM) positiva, líquido cefalorraquídeo con GeneXpert y neuroaminidasa negativos. En otros estudios de gabinete de tórax portátil, se realizó broncograma basal derecho con consolidación basal derecha (Figura 2).

Con base en lo anterior, se trató de una mielitis transversa, extendida de manera longitudinal, que generaba líquido cefalorraquídeo inflamatorio. Debido al antecedente de vacunación se descartó encefalomielitis aguda diseminada posvacunal, debido a que el paciente no manifestaba datos clínicos de encefalopatía ni lesiones asimétricas en el neuroeje. Se descartó neuromielitis óptica, procesos autoinmunitarios como lupus eritematoso generalizado, por lo que se concluyó mielitis infecciosa viral con serología positiva para infección subaguda por virus de chikunguña.

El paciente recibió un esquema antimicrobiano de amplio espectro y ante la imposibilidad de recibir tratamiento inmunosupresor con pulsos

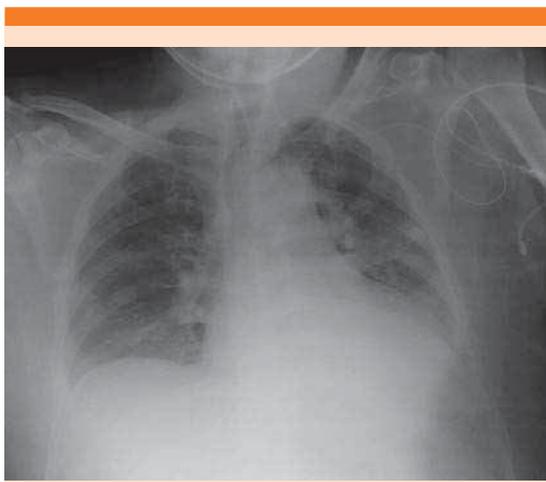


Figura 2. Broncograma basal derecho con consolidación basal derecha.

de metilprednisolona, se inició tratamiento con inmunoglobulina normal endovenosa a 10%, 40 g/día, durante cinco días. Debido a la neumonía nosocomial se le realizó broncoscopia el 1 de diciembre de 2015, en la que se observó abundante material purulento en el bronquio izquierdo, así como superior y basal; en el cultivo respectivo se reportó la existencia de *Candida lusitaniae*, por lo que se le prescribió tratamiento dirigido.

El 8 de diciembre del 2015 se decidió su egreso de la unidad de cuidados intensivos, pues mostró mejoría en la fuerza muscular 3/5 en el miembro torácico derecho y 4+/5 en el miembro torácico izquierdo, pero con plejía de los miembros pélvicos, con afección en el control de esfínteres, REM +/++++ en los miembros torácicos y los miembros pélvicos con arreflexia. En cuanto a la función pulmonar, mostró alivio del proceso infeccioso pulmonar; sin embargo, a su egreso al área de hospitalización persistió con fiebre; en una nueva resonancia magnética de la columna se encontró espondilodiscitis en C6-C7, con absceso intersomático, por lo que se ajustó el tratamiento antimicrobiano por el servicio de Infectología, al que respondió de manera satisfactoria y tuvo una evolución favorable; asimismo, con mejoría de la función renal, por lo que se le retiró el soporte con hemodiálisis. Durante su hospitalización se le brindó apoyo por el servicio de Rehabilitación física y egresó del nosocomio el 15 de enero de 2016, continuando en vigilancia mensual.

DISCUSIÓN

Al igual que con muchos otros alfavirus transmitidos por mosquitos, el virus de chikunguña causa una tríada de síntomas en los seres humanos, como fiebre, erupción cutánea y artralgias. El nombre chikunguña se deriva del dolor debilitante en las articulaciones en las poblaciones africanas durante un brote en 1952-1953, en lo que ahora se conoce como Tanzania. La palabra



local chikunguña significa lo que dobla hacia arriba, como resultado de la postura encorvada causada por el dolor que causa la enfermedad.^{1,2} La artralgia puede persistir durante meses o incluso años en algunas personas afectadas y puede progresar a artritis en algunos casos.^{3,4} Los síntomas ocurren de manera típica en 72 a 97% de los infectados, pero un estudio en el que el virus se reportó de manera endémica mostró que sólo 18% de las infecciones resultaron en la enfermedad clínica, debido posiblemente a la reexposición, que no dan lugar a la enfermedad clínica. Desde 2004 ha habido brotes masivos en áreas urbanas que producen morbilidad considerable en todo el mundo.⁵

Ciclos de transmisión y los mosquitos vectores

Se reconocen tres genotipos virales de chikunguña, mismos que en términos históricos han circulado en las regiones geográficas: el genotipo de África Occidental, el genotipo del sur de África Central Oriental y el genotipo asiático.⁶ Al igual que el dengue, los virus transmitidos por artrópodos (arbovirus), la fiebre amarilla y el Zika, los humanos no son huéspedes finales del virus de chikunguña, sino más bien sirven como parte del ciclo de transmisión de manera eficiente mediante la infección de los mosquitos *Aedes aegypti*. Esta propiedad permite que los ciclos de transmisión mosquito-humano sean rápidos en zonas urbanas para que puedan producir brotes masivos.^{7,8} Asimismo, *Aedes aegypti* se reproduce en agua, ya sea en piscinas y en áreas en las que el agua se queda estancada, por lo que el ser humano es fácilmente infectable. Además de *Aedes aegypti*, otros mosquitos deben considerarse vectores; de particular interés es *Aedes albopictus*, que es un mosquito agresivo que se ha extendido a todo el mundo desde Asia, en gran medida debido al comercio internacional de neumáticos usados y otras materias primas en los últimos años.^{9,10} A diferencia de *Aedes aegypti*, que existe en zonas tropicales y subtropicales, *Aedes albopictus* también puede

prosperar en regiones templadas, con lo que introduce potencialmente el virus chikunguña.^{11,12}

Epidemia actual. Factores causales

La epidemia actual, en curso desde 2004, involucra varias áreas tropicales y subtropicales de África, Asia, Europa, el archipiélago del Pacífico y América. Los serotipos comentados, el agente vectorial *Aedes aegypti* y los ciclos de transmisión urbana humano-mosquito-humano han incrementado la epidemia actual.¹³ Los factores atribuidos a la aparición del dengue incluyen aumento de los viajes humanos, urbanización de las poblaciones, crecimiento urbano no controlado y falta de medidas de control adecuadas. Si bien la incidencia del dengue en América ha aumentado desde hace más de tres décadas, se produjeron grandes incrementos en la última década, lo que sugiere un punto de inflexión epidemiológica altamente permisiva en la transmisión y propagación de este virus.^{14,15}

Manifestaciones clínicas

La fiebre de chikunguña es una enfermedad febril de comienzo rápido, caracterizada por astenia, artralgias, mialgias, dolor de cabeza y erupción cutánea. La aparición repentina de fiebre sigue un periodo medio de incubación de tres días; cuando el paciente tiene fiebre, la temperatura corporal suele ser mayor a 39°C.^{16,17} El inicio de la fiebre coincide con la viremia y la carga viral puede alcanzar rápidamente hasta 109 copias del genoma viral por mililitro de sangre. La intensidad de la infección aguda se correlaciona con la de la viremia y la infección aguda por lo general dura una semana; la viremia termina cuando aparece la inmunoglobulina M.^{18,19}

El dolor de las articulaciones es, por lo general, simétrico y localizado en los brazos y las piernas en 90% de los pacientes; en ocasiones puede existir edema periarticular y artritis aguda, en particular en las articulaciones interfalángicas, las muñecas y los tobillos, así como dolor a lo

largo de las inserciones de los ligamentos.^{19,20} La erupción se produce en 20 a 80% de los casos de fiebre chikunguña, misma que es maculopapular, concentrada en el tronco, pero también puede extenderse a la cara, los brazos, las piernas, las plantas y las palmas; también se observa enrojecimiento del oído externo, lo que puede reflejar condritis.²¹ Los signos y síntomas inespecíficos menos comunes incluyen linfadenopatías, prurito y alteraciones digestivas, que son más comunes después que la viremia se ha resuelto. La confusión y trastornos de déficit de atención se observan en la fase aguda, pero siempre son representativas de la intensidad de la fiebre y hay complicaciones poco comunes que pueden ocurrir durante la fase aguda e incluyen conjuntivitis, uveítis, iridociclitis y retinitis.²¹

Los pacientes con fiebre chikunguña que muestran manifestaciones clínicas graves y requieren hospitalización tienden a ser adultos mayores con condiciones coexistentes cardiovasculares, neurológicas y trastornos respiratorios o factores metabólicos como diabetes mellitus, que son factores de riesgo independientes de la enfermedad. La fiebre chikunguña grave puede manifestarse como encefalopatía, encefalitis, miocarditis, hepatitis e insuficiencia multiorgánica. Las complicaciones hemorrágicas son poco comunes y deben conducir a la consideración de diagnósticos alternativos, como coinfección con el virus del dengue o condiciones coexistentes, como hepatopatía crónica.²¹

El dolor crónico en las articulaciones puede ser persistente o recidivante, se manifiesta principalmente en las articulaciones distales, puede estar asociado con artritis y puede ser similar a la artritis reumatoide hasta en 50% de los pacientes; puede conducir a incapacidad persistente y requerirá tratamiento a largo plazo con fármacos antiinflamatorios no esteroides e inmunosupresores, como metotrexato, que a pesar de su seguridad, aún no se ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos.^{22,23}

Manifestaciones neurológicas

En modelos animales, el virus chikunguña puede propagarse en el sistema nervioso central, infectar los plexos coroideos y llegar al líquido cefalorraquídeo, las meninges y las células endodimarias que envuelven el sistema nervioso central. No se sabe el tipo de células diana endoteliales que infecta, como pueden ser los vasos del cerebro o las células neuronales;²⁴ sin embargo, la infección de las meninges y células endodimarias, así como los efectos citopáticos resultantes y las respuestas del huésped que desencadenan pueden afectar a las células neuronales subyacentes. Esta infección está asociada de manera más frecuente con secuelas neurológicas; después de que el virus se elimina de la circulación, los astrocitos activan la expresión de TLR2.²⁵ En una serie de casos reportados en la India, alrededor de 10% de los pacientes afectados murieron. Entre las complicaciones neurológicas se reportó: encefalitis, miopatía, neuropatía y polineuropatía, así como reportes de casos de mielorradiculopatía asociada con infección por virus de chikunguña.²⁶

Diagnóstico

El diagnóstico de la fiebre de chikunguña es clínico, debido a que la asociación de fiebre aguda y artralgias es altamente predictiva en zonas donde la enfermedad es endémica y donde han ocurrido las epidemias. El diagnóstico definitivo se basa en la detección del virus a través de pruebas de polimerasa de la transcriptasa inversa de la cadena de la polimerasa durante la fase de viremia (la primera semana). La IgM es detectable a partir del día 5 (o antes), incluso varios meses después de la aparición de la enfermedad y también se considera diagnóstico. No hay un estudio específico de la evaluación de los signos y síntomas asociados con la fiebre chikunguña crónica, aunque las concentraciones elevadas de proteínas y citocinas proinflamatorias, como reacción en cadena de la polimerasa, también se



correlacionan con la actividad de la enfermedad, las concentraciones de IgG y la persistencia de anti-IgM.²²

CONCLUSIÓN

Las manifestaciones neurológicas en los pacientes con infección por virus de chikunguña son poco comunes e inusuales y sin una fisiopatogenia definida que pueda orientarnos a la causa de las mismas. Sin duda, con secuelas neurológicas y complicaciones graves que implican un alto riesgo de mortalidad. Son pocos los casos reportados en la bibliografía y debe tenerse en cuenta como diagnóstico diferencial que conlleva todo un reto para los médicos internistas.

REFERENCIAS

- Robinson MC. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. I. Clinical features. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1955;49:28-32.
- Lumsden WH. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. II. General description and epidemiology. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1955;49:33-57.
- Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, et al. Post-epidemic Chikungunya disease on Reunion Island: course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15-month period. *PLoS Negl Trop Dis* 2009;3:389.
- Thiberville S, Boisson V, Gaudart J, et al. Chikungunya fever: a clinical and virological investigation of outpatients on Reunion Island, South-West Indian Ocean. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:2004.
- Yoon IK, Alera MT, Lago CB, et al. High rate of subclinical chikungunya virus infection and association of neutralizing antibody with protection in a prospective cohort in the Philippines. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9:0003764.
- Weaver SC, Forrester NL. Chikungunya: Evolutionary history and recent epidemic spread. *Antiviral Res* 2015;120:32-39.
- Reiter P. Oviposition, dispersal, and survival in *Aedes aegypti*: implications for the efficacy of control strategies. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2007;7:261-273.
- Chretien J, Anyamba A, Bedno SA, et al. Drought-associated chikungunya emergence along coastal East Africa. *Am J Trop Med Hyg* 2007;76:405-407.
- Kraemer MU, Sinka ME, Duda KA, et al. The global compendium of *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* occurrence. *Sci Data* 2015;2:150035.
- Kraemer MU, Sinka ME, Duda KA, et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *eLife*. 2015;4:08347.
- Paupy C, Delatte H, Bagny L, et al. *Aedes albopictus*, an arbovirus vector: from the darkness to the light. *Microbes Infect* 2009;11:1177-1185.
- Bonizzoni M, Gasperi G, Chen X, James AA. The invasive mosquito species *Aedes albopictus*: current knowledge and future perspectives. *Trends Parasitol* 2013;29:460-468.
- Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 2013;496:504-507.
- Liang G, Gao X, Gould EA. Factors responsible for the emergence of arboviruses; strategies, challenges and limitations for their control. *Emerg Microbes Infect* 2015;4:18.
- Kyle JL, Harris E. Global spread and persistence of dengue. *Annu Rev Microbiol* 2008;62:71-92.
- Leisnham PT, LaDeau SL, Juliano SA. Spatial and temporal habitat segregation of mosquitoes in urban Florida. *PLoS One* 2014;9:91655.
- Rudolph KE, Lessler J, Moloney RM, Kmush B, Cummings DA. Incubation periods of mosquito-borne viral infections: a systematic review. *Am J Trop Med Hyg* 2014;90:882-891.
- Thiberville SD, Boisson V, Gaudart J, Simon F, et al. Chikungunya fever: a clinical and virological investigation of outpatients on Reunion Island, South-West Indian Ocean. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:2004.
- Staikowsky F, Talarmin F, Grivard P, et al. Prospective study of chikungunya virus acute infection in the Island of La Réunion during the 2005-2006. *PLoS One* 2009;4:7603. doi:10.1371/journal.pone.0007603
- Capeding MR, Chua MN, Hadinegoro SR, et al. Dengue and other common causes of acute febrile illness in Asia: an active surveillance study in children. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:2331.
- Javelle E, Tiong TH, Leparç-Goffart I, Savini H, Simon F. Inflammation of the external ear in acute chikungunya infection: experience from the outbreak in Johor Bahru, Malaysia, 2008. *J Clin Virol* 2014;59:270-273.
- Schilte C, Staikowsky F, Couderc T, et al. Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:2137.
- Ganu MA, Ganu AS. Post-chikungunya chronic arthritis—our experience with DMARDs over two year follow up. *J Assoc Physicians India* 2011;59:83-86.
- Couderc T, Chrétien F, Schilte C, et al. A mouse model for Chikungunya: young age and inefficient type-I interferon signaling are risk factors for severe disease. *PLoS Pathog* 2008;4:29.
- Inglis FM, Lee KM, Chiu KB, Purcell OM, et al. Neuropathogenesis of Chikungunya infection: astrogliosis and innate immune activation. *J Neurovirol* 2016;22:140-148.
- Taraphdar D, Roy BK, Chatterjee S. Chikungunya virus infection amongst the acute encephalitis syndrome cases in West Bengal, India. *Indian J Med Microbiol* 2015;33:153-156.



Síndrome de Goodpasture atípico como reto diagnóstico

Arredondo-Ruiz P¹, González-Galván LM¹, Chac-Lezama G¹, Molina-Villena A¹, Sáenz-Castro M¹, Pérez-García JA¹, Alonso-Martínez D², Flores-Rivera O³, Peña-Pérez CA⁴, Bonilla-Castro C⁵

Resumen

La enfermedad de Goodpasture es una entidad clínica con una base fisiopatológica inmunológica como punto de partida, en la que la unión al dominio terminal NC1 afecta principalmente en la zona glomerular y pulmonar, con lo que su diagnóstico está orientado hacia estas insuficiencias orgánicas; su incidencia varía de 0.5 a 1 casos por millón de habitantes, por lo que se considera una enfermedad poco frecuente y de mortalidad elevada debido a las complicaciones derivadas del mecanismo inmunológico. La manifestación pulmonar de manera aislada representa un porcentaje aún menor; la hemoptisis es, incluso en 66% de los casos, la forma más frecuente de expresión clínica. El pronóstico de estos pacientes se asocia con la forma de manifestación de la enfermedad y la calidad en la atención recibida. El diagnóstico definitivo se realiza mediante toma de biopsia; sin embargo, la existencia de anticuerpos anti-MBG (antimembrana basal glomerular) mediante la prueba ELISA puede manejarse en el diagnóstico con buena sensibilidad.

PALABRAS CLAVE: hemoptisis, anti-MBG, síndrome de Goodpasture, hemorragia alveolar.

Med Int Méx. 2017 January;33(1):116-120.

Atypical Goodpasture syndrome as diagnostic challenge.

Arredondo-Ruiz P¹, González-Galván LM¹, Chac-Lezama G¹, Molina-Villena A¹, Sáenz-Castro M¹, Pérez-García JA¹, Alonso-Martínez D², Flores-Rivera O³, Peña-Pérez CA⁴, Bonilla-Castro C⁵

Abstract

Goodpasture's disease is a clinical entity with an immunological pathophysiological basis, where the union to terminal NC1 domain mainly affects glomerular and lungs; thus, its diagnosis is oriented to such organ failure; its incidence varies from 0.5 to 1 cases per million population, for this reason it is considered a rare disease with high mortality due to complications from immune mechanism. Isolated lung presentation accounts for an even fewer percentage; in two thirds of cases hemoptysis is the most common clinical expression of the disease. Prognosis of these patients is associated to the presentation of the disease and the quality of care provided during the same. The definitive diagnosis is made by biopsy; however, the presence of anti-GBM antibodies (glomerular basement membrane) by ELISA can be handled in the diagnosis with good sensitivity.

KEYWORDS: hemoptysis; anti-GBM; Goodpasture syndrome; alveolar bleeding

¹ Residente de Medicina Interna.

² Jefe de residentes del Área Médica y médico adscrito, servicio de Medicina Interna.

³ Médico adscrito, servicio de Medicina Interna.

⁴ Jefe del curso de Medicina Interna.

⁵ Internista adscrito al servicio de Neumología.

Hospital General Naval de Alta Especialidad, Ciudad de México.

Recibido: 13 de abril 2016

Aceptado: agosto 2016

Correspondencia

Dr. Pedro Arredondo Ruiz
dr.arredondoruiz@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Arredondo-Ruiz P, González-Galván LM, Chac-Lezama G, Molina-Villena A y col. Síndrome de Goodpasture atípico como reto diagnóstico. Med Int Méx. 2017 ene;33(1):116-120.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 87 años de edad con antecedentes crónico-degenerativos de hipertensión arterial sistémica de 14 años de diagnóstico, tabaquismo activo por 30 años, con índice tabáquico de 30, actualmente suspendido, ingesta de bebidas alcohólicas de manera ocasional actualmente suspendida desde hacía seis años; referido del Hospital Regional Militar de Irapuato con cuadro de hemoptisis de 10 días de evolución tratado como cuadro de neumonía adquirida en la comunidad. A su ingreso reportó signos vitales de: frecuencia cardíaca 127 lpm, 21 rpm, presión arterial 146/56 mmHg y saturación de 98% con puntas nasales, pálido, neurológicamente íntegro, con disnea, restos hemáticos en la mucosa bucal y expectoración sanguinolenta de tejido de consistencia blanda, compatible con tejido bronquial, por lo que se tomó muestra y se envió a citología y Gram para su estudio, con estertores crepitantes bibasales, abdomen sin alteraciones, extremidades íntegras y con fuerza conservada. Los estudios de laboratorio al ingreso reportaron: leucocitos totales 6.0 cel/mm³, linfocitos absolutos 0.90, monocitos absolutos 0.80, neutrófilos absolutos 4.20, hemoglobina 4.20 g/dL, hematócrito 13.90%, plaquetas 200,000 cel/mm³, VCM 90.90, CMH 27.40 CCMH 30.20, creatinina 1.27 mg/dL, BUN 40.77 mg/dL; pruebas de coagulación, INR 1.54, TP 19.60, TTP 25.40; electrolitos: Ca 8.70, Cl 116.40, K 4.29, examen general de orina de aspecto transparente, color amarillo claro, pH 7, densidad de 1.007, nitritos negativos, glucosa negativa, microproteínas negativas, hemoglobina huellas, bilirrubinas negativas, leucocitos 1-3 cel/campo, eritrocitos 2-3 cel/campo. Se le realizó telerradiografía de tórax a su ingreso (Figura 1), en la que se apreció un infiltrado reticular distribuido en la periferia del parénquima pulmonar, sin datos de consolidación en algún segmento.

Ingresó a terapia intensiva por tener hemoptisis masiva y para estar bajo vigilancia y soporte hemodinámico. En el reporte del cultivo de tejido

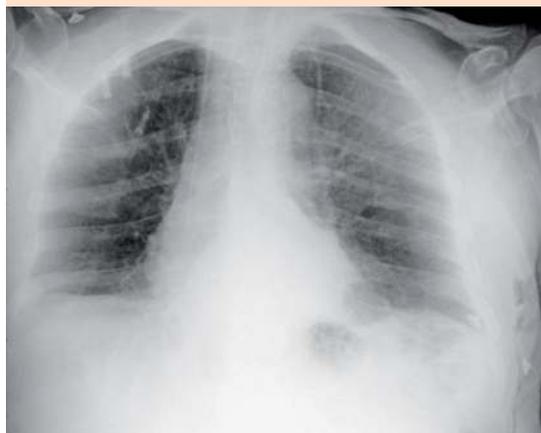


Figura 1. Telerradiografía de tórax al ingreso hospitalario.

bronquial se encontraron cocos grampositivos, 10% de mononucleares y 90% polimorfonucleares; el reporte de las baciloscopias seriadas fue negativo para bacterias ácido-alcohol resistentes.

También se le realizó tomografía de tórax que reportó un patrón de densidad heterogénea con imágenes hipodensas de la pared delgada, localizadas en su mayor parte en la fisura oblicua del pulmón izquierdo y características similares en el segmento basal posterior izquierdo, patrón de vidrio despulido en el segmento basal posterior, superior y apicoposterior del pulmón izquierdo y superior del pulmón derecho (Figura 2).

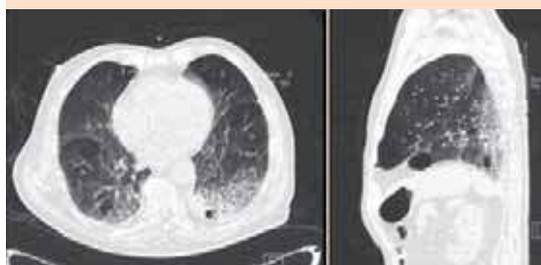


Figura 2. Tomografía de tórax.

Durante su abordaje se le realizó broncoscopia diagnóstica, en la que se identificó anatomía bronquial normal, abundantes secreciones hemáticas de predominio lobar inferior, sin sitio macroscópico de sangrado y sin lesiones endobronquiales. El diagnóstico fue hemorragia alveolar (Figura 3).

El lavado bronquial que se le realizó reportó características de abundantes acumulaciones de células inflamatorias (neutrófilos, linfocitos y macrófagos con hemosiderina); además de grupos de células epiteliales respiratorias, con alteraciones inflamatorias, sin displasia ni células malignas, con microorganismos cocoides.

Se solicitaron anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, anticuerpos antinucleares, anti-ADN de doble cadena, anticardiolipina IgG IgM, anticoagulante lúpico y anti-MBG, con resultado positivo para anticuerpo anti-MBG mediante el método de radioinmunoensayo. Con este panorama se decidió iniciar tratamiento con metilprednisolona en tres dosis de 500 mg y continuar con prednisona vía oral, con lo que se mantuvo hasta los controles posteriores; el paciente tuvo evolución favorable y mantuvo estabilidad hasta su egreso, de acuerdo con la telerradiografía de tórax realizada antes de su egreso (Figura 4).



Figura 3. Broncoscopia diagnóstica.



Figura 4. Telerradiografía de tórax antes del egreso del paciente.

DISCUSIÓN

Descrita desde 1919 por el Dr. Ernest Goodpasture como glomerulonefritis rápidamente progresiva, asociada con hemorragia alveolar en un paciente de 18 años con diagnóstico de influenza, fue en 1958 cuando se acuñó su nombre actual, síndrome de Goodpasture, para describir una enfermedad con afección renal, mediante el desarrollo de glomerulonefritis asociada con hemorragia de origen pulmonar.¹

Epidemiología

La incidencia del síndrome de Goodpasture es de 0.5 a 1 caso por millón de habitantes,² por lo que se considera una enfermedad poco frecuente y con alta mortalidad debido a las características clínicas típicas de su manifestación, con ligera predisposición hacia el género femenino; la glomerulonefritis rápidamente progresiva o el sangrado pulmonar son las principales manifestaciones de la enfermedad, que provoca daño parenquimatoso pulmonar irreversible e insuficiencia renal terminal, con



lo que se alcanza mortalidad de incluso 80% en seis meses.²

Afecta a hombres jóvenes, de 18 a 35 años de edad, en 60 a 80% y su manifestación clínica en pacientes de edad mayor³ tiende a limitarse a la forma renal, la pulmonar aislada es poco frecuente; tiene como factores de exposición el tabaquismo y los solventes.⁴ Está relacionado un pico de expresión alrededor de los 30 años de edad en pacientes masculinos con hemorragia alveolar con incremento alrededor de los 60 años, con manifestación en mujeres con glomerulonefritis aislada.⁵

Fisiopatología

Es una enfermedad de tipo autoinmunitario, con anticuerpos anti-MBG (membrana basal glomerular) dirigidos contra el dominio N-terminal (NC1) en la subunidad $\alpha 3$ del colágeno tipo IV, que se ha asociado con lesión renal progresiva. Se identifican dos epítopes (EA y EB), que son los sitios de unión del anticuerpo anti-MBG que se exponen luego de la disociación de las cadenas de NC1; el último factor determinante para la exposición se desconoce, aunque se cuenta con la teoría multifactorial, desde el ámbito congénito hasta el factor transcripcional.⁶ Tres subunidades, llamadas cadenas alfa ($\alpha 3$, $\alpha 4$ y $\alpha 5$) forman un monómero y se unen al dominio NC1 mediante puentes de disulfuro y forman hexámeros; el objetivo de los anticuerpos de la enfermedad son el dominio terminal NC1 y la subunidad $\alpha 3$.⁷

Existe una asociación positiva entre la manifestación de síndrome de Goodpasture y la expresión de HLA-DR15, DRB*03 y DRB*04; asimismo, una baja frecuencia en la expresión de DRB1*01 y DRB*07 está estrechamente asociada y en menor proporción al alelo DRB*1502; también existe relación entre la enfermedad anti-MBG y HLA-DRB*1501, que aparece en una tercera parte de los pacientes de raza blanca.⁸

Se ha observado que la existencia del receptor de IgG (Fc γ R) juega un papel importante en la aparición y el pronóstico de la enfermedad debido a que la expresión de esta molécula se relaciona con el depósito de los autoanticuerpos circulantes en la zona renal, lo que ocasiona el daño directo y desencadena la activación del complemento mediante las proteínas de plasma C1q, C1r, C1s y C9, factor B, factor D y properdin, sobre todo en la zona renal.²

El término síndrome de Goodpasture se ha reservado para la manifestación clínica de hemorragia alveolar asociada con aparición de glomerulonefritis; todo esto con la existencia de anticuerpos circulantes anti-MBG; sin embargo, en ausencia de estas características podemos referir a los pacientes como portadores de anticuerpos anti-MBG, independientemente de la manifestación clínica.⁷

La hemorragia alveolar afecta incluso a 66% de los pacientes; sin embargo, ocurren casos de manera aislada con daño renal, caracterizado por incremento al doble de la función renal en un periodo de tres meses, que se asocia con edad avanzada; la manifestación pulmonar está relacionada con efectos detonantes de tipo irritativos, como el tabaquismo y es más frecuente en pacientes jóvenes y de muy baja frecuencia en pacientes sin exposición activa a algún agente.^{2,3}

De 60 a 80% de los pacientes tiene manifestaciones pulmonares-renales, 20 a 40% de tipo renal y menos de 10% de tipo pulmonar.⁸

La hemoptisis es el síntoma principal de la manifestación pulmonar y la disnea es otro de los datos referidos, que llegan a complicarse con hemorragia pulmonar masiva e insuficiencia respiratoria. En la zona genitourinaria se manifiesta con afección renal, disuria, hematuria, proteinuria, edema de los miembros pélvicos y torácicos, hipertensión y dolor en la fosa renal, aunque la uremia es el desenlace de la enfermedad.⁸

El diagnóstico se realiza mediante la identificación de anticuerpos anti-MBG en sangre periférica por técnica de inmunoensayo, con sensibilidad mayor a 95%, aunque el diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia del riñón, donde se encontrará glomerulonefritis proliferativa focal, que puede evolucionar a necrosis e inflamación intersticial severa con depósitos de IgA en microscopia de inmunofluorescencia, pero este tipo de abordaje no siempre es factible.⁸

Los pacientes con enfermedad anti-MBG y afectación pulmonar predominante son poco comunes; sin embargo, la patogénesis de esta manifestación, a pesar de todos los modelos comentados, no se comprende aún.⁹ Algunos de estos pacientes pueden tener enfermedad renal clínicamente oculta que permanece sin caracterizarse. Se ha sugerido que la enfermedad pulmonar puede preceder las manifestaciones renales en estos pacientes y que el tratamiento agresivo temprano puede atenuar, lógicamente, el daño renal.¹⁰⁻¹²

Debido al gran índice de mortalidad que representa, esta enfermedad debe ser tomada en cuenta como diagnóstico diferencial en el abordaje de un paciente con hemoptisis.

CONCLUSIÓN

La sospecha clínica del síndrome de Goodpasture y su manifestación atípica requiere un diagnóstico oportuno debido a su alto índice de mortalidad, por lo que es necesario conocer sus diferentes manifestaciones clínicas. Aunque su prevalencia es mayor en pacientes jóvenes, deberá considerarse un alto índice de sospecha

en pacientes adultos mayores ante el abordaje de un paciente con hemoptisis.

REFERENCIAS

1. Stanton MC, Tange JD. Goodpasture's syndrome (pulmonary haemorrhage associated with glomerulonephritis). *Australas Ann Med* 1958;7:132-144.
2. Zhou XJ, Lv JC, Zhao MH, Zhang H. Advances in the genetics of anti-glomerular basement membrane disease. *Am J Nephrol* 2010;32:482-490.
3. Otero-Otero RR, Moragues-Moorman JR, Ávila-Orozco E y col. Síndrome de Goodpasture: un enfoque pulmonar. *Neumología y Cirugía de Tórax* 2006;65:178-185.
4. Ang C, Savige J, Dawborn J, Miach P, et al. Anti-glomerular basement membrane (GBM)-antibody-mediated disease with normal renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:935-939.
5. Alenazi FQ, Salem ML, Alenazi FA, Wyze RK. Cellular and molecular aspects of Goodpasture syndrome. *Iran J Kidney Dis* 2012;6:1-8.
6. Vanacore RM, Friedman DB, Ham AJ, Sundaramoorthy M, Hudson BG. Identification of S-hydroxylysyl-methionine as the covalent cross-link of the noncollagenous (NC1) hexamer of the alpha1alpha1alpha2 collagen IV network: a role for the post-translational modification of lysine 211 to hydroxylysine 211 in hexamer assembly. *J Biol Chem* 2005;280:29300-29310.
7. Salvatiño R, Noboa O, Cervera R. Anti-glomerular basement membrane antibodies. *Isr Med Assoc J* 2014;727-732.
8. Greco A, et al. Goodpasture's syndrome: a clinical update. *Autoimmun Rev* 2014; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.11.006>.
9. Lazor R, Bigay-Gamé L, Cottin V, et al. Alveolar hemorrhage in anti-basement membrane antibody disease: a series of 28 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:181-193.
10. Cui Z, Zhao MH. Advances in human antiglomerular basement membrane disease. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:697-705.
11. Dammacco F, Battaglia S, Gesualdo L, et al. Goodpasture's disease: a report of ten cases and a review of the literature. *Autoimmun Rev* 2013;12:1101-1108.
12. Cui Z, Zhao MH, Singh AK, Wang HY. Antiglomerular basement membrane disease with normal renal function. *Kidney Int* 2007;72:1403-1408.



Síndrome hemofagocítico en un paciente con artritis reumatoide secundario a choque séptico

González-Galván LM¹, Arredondo-Ruiz P¹, Chac-Lezama G¹, Molina-Villena AA¹, Ortiz-Falfan V¹, Santana-Castillo O¹, Benítez-Tirado JR¹, Sáenz-Castro M¹, Pérez-García JA¹, Alonso-Martínez D², Peña-Pérez CA³

Resumen

La linfocitosis hemofagocítica es un síndrome hiperinflamatorio y no una enfermedad independiente. Representa una reacción hiperinflamatoria terminal que puede ocurrir en diferentes condiciones. Las formas genéticas de la linfocitosis hemofagocítica se deben a un defecto en el transporte y el funcionamiento de los gránulos citotóxicos de las células NK y de los linfocitos T citotóxicos y no sólo están restringidas durante la niñez. Las formas adquiridas de esta enfermedad se encuentran en infecciones, enfermedades autoinflamatorias y autoinmunitarias, neoplasias malignas e insuficiencias inmunológicas adquiridas. El tratamiento está dirigido a suprimir la actividad de las citocinas y eliminar las células activadas e infectadas.

PALABRAS CLAVE: linfocitosis hemofagocítica, artritis reumatoide, choque séptico.

Med Int Méx. 2017 January;33(1):121-125.

Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with rheumatoid arthritis secondary to septic shock.

González-Galván LM¹, Arredondo-Ruiz P¹, Chac-Lezama G¹, Molina-Villena AA¹, Ortiz-Falfan V¹, Santana-Castillo O¹, Benítez-Tirado JR¹, Sáenz-Castro M¹, Pérez-García JA¹, Alonso-Martínez D², Peña-Pérez CA³

Abstract

Hemophagocytic lymphohistiocytosis is a hyperinflammatory syndrome and not an independent disease. Hemophagocytic lymphohistiocytosis is a terminal hyperinflammatory reaction that can occur in different conditions. The hemophagocytic lymphohistiocytosis genetic forms are due to a defect in the transport and operation of the cytotoxic granules of NK cells and cytotoxic T lymphocytes and are not only restricted in childhood. Acquired forms of hemophagocytic lymphohistiocytosis are found in infections, auto-inflammatory and autoimmune diseases, cancers and acquired immune deficiencies. The treatment is aimed at suppressing the activity of cytokines and eliminate infected and activated cells.

KEYWORDS: hemophagocytic lymphohistiocytosis; rheumatoid arthritis; septic shock

¹ Residente de Medicina Interna.

² Internista. Jefe de residentes del Área Clínica.

³ Internista. Jefe del curso de Medicina Interna. Hospital General Naval de Alta Especialidad, Ciudad de México.

Recibido: 13 de abril 2016

Aceptado: agosto 2016

Correspondencia

Dr. Daniel Alonso Martínez
dr.danielalonsomt@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

González-Galván LM, Arredondo-Ruiz P, Chac-Lezama G, Molina-Villena AA y col. Síndrome hemofagocítico en un paciente con artritis reumatoide secundario a choque séptico. Med Int Méx. 2017 ene;33(1):121-125.

ANTECEDENTES

El síndrome hemofagocítico, también llamado linfohistiocitosis hemofagocítica, forma parte de los síndromes hiperferriténicos y ha tomado importancia en los últimos 10 años, con más de 1,500 publicaciones acerca de este tema desde 2004. El síndrome hemofagocítico afecta a todos los grupos de edad. Anteriormente se creía que las formas genéticas estaban restringidas sólo en los niños, pero ahora se reportan con mayor frecuencia en adultos.¹

Deben originarse ciertas situaciones subyacentes que predispongan la aparición de linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria, como neoplasias, enfermedades autoinflamatorias y autoinmunitarias, enfermedades metabólicas y adquiridas, deficiencias inmunológicas, como el virus de inmunodeficiencia humana o supresión inmunitaria iatrogénica por órganos o trasplante de células madre.¹ Comunicamos el caso de un paciente con síndrome hemofagocítico secundario.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 35 años de edad, con los siguientes antecedentes de importancia: en febrero de 2013 tuvo poliartritis con afección de los tobillos, las muñecas y los codos, con factor reumatoide positivo. Inició tratamiento por parte del servicio de Reumatología con metotrexato, 20 mg por semana, y prednisona, 20 mg por día, sin reportar alivio, por lo que se escaló el tratamiento con adalimumab, 40 mg cada 15 días, en combinación con metotrexato. Después recibió una segunda línea de tratamiento con rituximab, en septiembre de 2013, con lo que resultó con complicación de un absceso pulmonar, del que no obtuvo curación con el tratamiento conservador, por lo que se decidió realizar lobectomía basal derecha en octubre de 2013, con reporte positivo para *Pseudomonas aeruginosa* y egresó de la institución con rehabilitación pulmonar.

Inició su padecimiento actual en octubre de 2013 al resultar con disnea progresiva, fiebre cuantificada en 39°C, así como tos con expectoración purulenta con daño respiratorio de tipo hipoxémico, resistente al tratamiento con oxígeno suplementario no invasivo, por lo que requirió tratamiento de la vía aérea de manera invasiva con medidas de protección alveolar, de acuerdo con la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis.

A su ingreso a las unidad de cuidados intensivos tenía frecuencia cardíaca de 130 lpm, presión arterial media de 55 mmHg, frecuencia respiratoria de 28 x, saturación 91%, posterior al tratamiento de la vía aérea de manera mecánica, y temperatura de 38.5°C. A la exploración física se encontraba con hipoventilación parahiliar y basal izquierda; mediante tórax AP portátil se corroboró una consolidación que abarcaba el lóbulo pulmonar izquierdo (Figura 1).

Los estudios de laboratorio al ingreso gaseométricamente reportaron: lactato de 7 mmol/L y SvO₂ de 65%, BUN 13 mg/dL, creatinina sérica 1.27 mg/dL con basal de 0.7 mg/dL, glucosa de 100 mg/dL, sodio 139 mmol/L,



Figura 1. Radiografía portátil de tórax del paciente a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

potasio 3.3 mmol/L, cloro 103 mmol/L, calcio 8.8 mmol/L, fósforo 3.4 mmol/L, magnesio 1.55 mmol/L, Hb 11.3 g/dL, plaquetas 93 mil/mm³, leucocitos totales 10.7 mil/mm³, neutrófilos absolutos 9.6 mil/mm³, linfocitos absolutos 0.8 mil/mm³, Tp 14“, INR 1.2, TTPa 32“. Los diagnósticos iniciales fueron neumonía lobar izquierda adquirida en la comunidad y paciente inmunodeprimido por artritis reumatoide clasificación ATS IV.

Durante su evolución clínica el paciente tuvo afectación en sus líneas celulares, con leucocitos de 4.3 mil/mm³, neutrófilos absolutos 900 mol/mm³, linfocitos absolutos 200 mil/mm³, plaquetas 45 mil/mm³, hemoglobina de 7.8 g/dL; esta última línea celular y las plaquetas fueron las más afectadas debido a que el paciente requirió soporte transfusional con paquetes globulares y plaquetarios, sin evidencia de algún foco de sangrado. No obstante, a pesar del soporte transfusional, el paciente no mostró alivio y llegó a concentraciones de hemoglobina de 6.5 g/dL y plaquetas de 30 mil/mm³ al cuarto día de hospitalización.

Por ello se inició un protocolo de estudio, por probable síndrome hemofagocítico, por lo que se solicitaron las concentraciones de triglicéridos, que se reportaron de 771 mg/dL y de ferritina sérica de 1,183 ng/mL; se inició la administración de bolos de metilprednisolona con tres dosis en total.

El servicio de Hematología realizó aspirado de médula ósea, que reportó: hipercelularidades, con líneas hematopoyéticas, hiperplasia granulocítica y de la serie roja, megacariocitos normales en número y con incremento de macrófagos, muchos de ellos fagocitando la serie roja y leucocitos (Figura 2).

Se concluyó el diagnóstico definitivo de linfohistiocitosis hemofagocítica al sexto día de hospitalización, por lo que se decidió

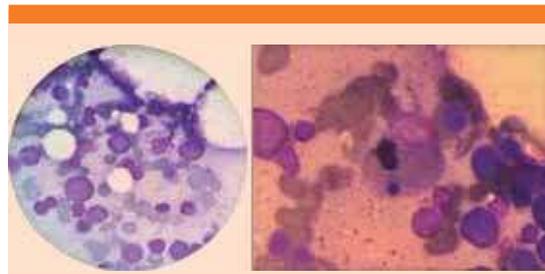


Figura 2. Micrografías de aspirado de la médula ósea. Se observan macrófagos fagocitando eritrocitos y leucocitos.

tratamiento con esquema de linfohistiocitosis hemofagocítica 2004, con dexametasona, etopósido y ciclosporina, que resultó favorable en términos clínicos, bioquímicos y pulmonares (Figura 3). Por ello, el paciente se egresó de la unidad de cuidados intensivos y posteriormente, a su lugar de residencia.

DISCUSIÓN

El síndrome hemofagocítico es una enfermedad poco común pero mortal, causada por una respuesta inmunitaria no controlada que resulta



Figura 3. Broncograma basal derecho con consolidación basal derecha.

que resulta en afección hiperinflamatoria. Los datos clínicos y las características biológicas principales son: fiebre elevada, hepatoesplenomegalia, citopenias con infiltración histiocítica en la médula ósea y otros tejidos. La describieron en 1939 Scott y Robb-Smith, que la definieron como reticulocitosis medular histiocítica.²

En la actualidad, la clasificación del síndrome hemofagocítico la otorgó la Sociedad de Histiocitosis, misma que distingue la forma primaria (genética), que comprende el síndrome hemofagocítico familiar y el síndrome hemofagocítico asociado con varias inmunodeficiencias hereditarias, en las que los síntomas por lo general aparecen en los primeros años de vida; la segunda forma es la secundaria (reactiva). Ésta puede aparecer a cualquier edad y es más frecuente que la forma primaria; puede ser provocada por diversas condiciones subyacentes, principalmente infecciones, tumores malignos o enfermedades autoinmunitarias.²

Este síndrome se ha descrito en pacientes con artritis idiopática juvenil y en la enfermedad de Still. Esta síndrome también se ha documentado en lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades reumatológicas, como artritis reumatoide, dermatomiositis, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Behcet, poliarteritis nodosa, espondilitis anquilosante, sarcoidosis, enfermedades del tejido conectivo, esclerosis sistémica, síndrome de Goodpasture y granulomatosis de Wegener.³

El diagnóstico se basa en parámetros clínicos y bioquímicos. La Sociedad de Histiocitosis considera al menos 5 de 8 parámetros para establecer un diagnóstico definitivo, aunque en ocasiones, cierto porcentaje de pacientes no tiene todos los parámetros establecidos. Las plaquetas se consideran el mejor parámetro de medición y de respuesta, así como la concentración de ferritina sérica.¹

Para analizar las manifestaciones clínicas se realizó un estudio retrospectivo en China, elaborado durante 10 años, de 2003 a 2013, en el que se reportaron 192 casos; 70 de ellos fueron secundarios a neoplasia y 64 fueron secundarios a un proceso infeccioso.

De acuerdo con los criterios de linfohistiocitosis hemofagocítica de 2004, el índice de porcentajes fue: fiebre (99%), concentraciones elevadas de ferritina sérica (94%), concentraciones elevadas de los receptores de interleucina 2 (SCD25) (95%), ausencia o disminución de la actividad de células NK (94%), citopenias (81%), esplenomegalia (80%), hemofagocitosis en la médula ósea, el bazo o en los nódulos linfáticos (74%), hipofibrinogenemia (50.5%), hipertrigliceridemia (37.5%).

La linfohistiocitosis hemofagocítica tiene mortalidad de 60 a 90% que se asocia con retraso en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.³

Linfohistiocitosis hemofagocítica y neoplasias

Los tumores malignos en la linfohistiocitosis hemofagocítica están típicamente asociados con alteraciones hematológicas, en particular con linfoma; los tipos más comunes están asociados con linfoma de células NK/T y linfoma de células B largas difusas.³

Linfohistiocitosis hemofagocítica y sepsis

Ambas comparten concentraciones altas de moléculas proinflamatorias y demasiados hallazgos de laboratorio, como citopenias, concentraciones bajas de fibrinógeno y elevación de los triglicéridos, ferritina y del receptor de interleucina 2 soluble. La hemofagocitosis de los macrófagos es una afección frecuente en este grupo de pacientes.¹



Linfocitosis hemofagocítica y síndrome de activación de macrófagos

Su prevalencia es mayor en pacientes con artritis reumatoide juvenil, enfermedad de Still o lupus eritematoso sistémico. La fisiopatología no está bien entendida, pero se cree que es secundaria a la estimulación de los receptores TLR9 o de algunas variantes genéticas que podría predisponer a esta enfermedad.¹

Linfocitosis hemofagocítica e infecciones

Están descritas de inicio en pacientes con inmunodepresión. Como agentes principales se han descrito virus como el de Epstein-Barr secundario a la mononucleosis que infecta a las células B; otros patógenos incluyen protozoos y hongos; un agente muy común es *Leishmania*.¹

Linfocitosis hemofagocítica y artritis reumatoide

En los pacientes con artritis reumatoide, su mecanismo fisiopatológico es secundario a la activación de células T-CD8, con la producción de interferones. Las perforinas tienen un papel importante en este proceso, en el control de

la respuesta de las células NK, CD4 y células T.² El tratamiento debe estar dirigido a la causa subyacente; sin embargo, existen esquemas establecidos con glucocorticoides, etopósido, inmunoglobulinas, ciclosporina A y anakinra; asimismo, se ha valorado el tratamiento de los pacientes mediante el trasplante de células hematopoyéticas con células madre.¹

CONCLUSIÓN

El síndrome hemofagocítico es un diagnóstico complejo; sin embargo, debe tenerse la sospecha de éste ante la enfermedad de base y la poca respuesta al tratamiento. El diagnóstico requiere al menos cinco de los ocho criterios establecidos para hacer el diagnóstico oportuno y eficaz debido a su alta mortalidad, que va de 60 a 90%.

REFERENCIAS

1. Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes—an update. *Blood Rev* 2014;28:135-142.
2. Rivière S, Galicier L, Coppo P, Marzac C, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adults: multicenter retrospective analysis of 162 patients. *Am J Med* 2014;127:1118-1125.
3. Basnet A, Cholankeril MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with Goodpasture's syndrome: a rare clinical association. *Am J Case Rep* 2014;15:431-436.



Hipertensión arterial pulmonar y embarazo a gran altitud

Viruez-Soto JA¹, Soliz-Hurtado M², Zavala-Barrios B³, Briones-Garduño JC⁵, Díaz de León-Ponce MA⁶, Carrillo-Esper R⁴

Resumen

La hipertensión pulmonar, por tradición, se ha clasificado en dos categorías: primaria o secundaria, con base en las causas o factores de riesgo asociados; sin embargo, a partir del Segundo Simposio Mundial en Hipertensión Pulmonar, realizado en Évian-les-Bains, Francia, en 1998, se estableció una clasificación clínica con el objetivo de individualizar las diferentes categorías de hipertensión pulmonar que comparten hallazgos patológicos, características hemodinámicas y tratamiento similar, estableciéndose, a partir de ello, cinco grupos de entidades claramente definidas. Se describe el caso de una paciente obstétrica con hipertensión arterial pulmonar grave a gran altitud, su abordaje y tratamiento, que tuvo evolución favorable. Las pacientes con cardiopatías congénitas pueden tener descompensación de la misma y volverse sintomáticas con un evento estresante que conlleva cambios fisiológicos que ponen a prueba su capacidad funcional, como es el embarazo. Éste es uno de los pocos casos existentes en la bibliografía acerca de cardiopatía congénita acianógena con hipertensión arterial pulmonar a gran altura en una paciente obstétrica.

PALABRAS CLAVE: hipertensión pulmonar, gran altura, obstetricia crítica.

Med Int Méx. 2017 January;33(1):126-131.

Pulmonary arterial hypertension and pregnancy at high altitude.

Viruez-Soto JA¹, Soliz-Hurtado M², Zavala-Barrios B³, Briones-Garduño JC⁵, Díaz de León-Ponce MA⁶, Carrillo-Esper R⁴

Abstract

Pulmonary hypertension has been traditionally classified in two categories: primary or secondary pulmonary hypertension, based on associated causes or risk factors; although, during the Second World Symposium in Pulmonary Hypertension held in Évian-les-Bains, France, in 1998, a new classification was developed, with the objective to individualize the different categories of pulmonary hyperten-

¹ Medicina crítica y terapia intensiva. Medicina crítica en Obstetricia.

² Medicina crítica y terapia intensiva. Jefe. Unidad de Terapia Intensiva de Ginecología y Obstetricia, Hospital de la Mujer de La Paz, Bolivia.

³ Ginecología y Obstetricia. Medicina materno-fetal.

⁴ Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la Unidad de Terapia Intermedia.

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

⁵ Académico de número de la Academia Nacional de Medicina. Titular de la Academia Mexicana de Cirugía. Jefe del Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Profesor titular de la especialidad de Medicina Crítica en Obstetricia, EAEM y UNAM.

⁶ Académico emérito de la Academia Mexicana de Cirugía. Titular de la Academia Nacional de Medicina.

Recibido: mayo 2016

Aceptado: agosto 2016

Correspondencia

Dr. José Antonio Viruez Soto
antonioviruez@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Viruez-Soto JA, Soliz-Hurtado M, Zavala-Barrios B, Briones-Garduño JC y col. Hipertensión arterial pulmonar y embarazo a gran altitud. Med Int Méx. 2017 ene;33(1):126-131.



sion sharing pathologic features, hemodynamic characteristics and similar treatment and nowadays this classification includes five well distinguished types of pulmonary hypertension. We relate the case of an obstetric patient with severe pulmonary hypertension at high altitude, fortunately with favorable evolution. Patients with congenital cardiac disease can become symptomatic in front of a stressful event such as pregnancy. This is one of the few cases in literature about congenital cardiac disease with severe pulmonary hypertension in an obstetric patient.

KEYWORDS: pulmonary hypertension; high altitude; obstetric critical care

Correspondence

Dr. José Antonio Viruez Soto
antonioviruez@hotmail.com

ANTECEDENTES

La hipertensión pulmonar, por tradición, se ha clasificado en dos categorías: primaria o secundaria, con base en las causas o factores de riesgo asociados; sin embargo, a partir del Segundo Simposio Mundial en Hipertensión Pulmonar, realizado en Évian-les-Bains, Francia, en 1998, se estableció una clasificación clínica con el objetivo de individualizar las diferentes categorías de hipertensión pulmonar que comparten hallazgos patológicos, características hemodinámicas y tratamiento similar; a partir de entonces se identificaron cinco grupos de entidades: hipertensión arterial pulmonar, hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardiaca izquierda, hipertensión pulmonar debida a enfermedad pulmonar crónica o hipoxia, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y, finalmente, hipertensión debida a mecanismos multifactoriales no identificados. De hecho, la anterior clasificación la utilizan en la actualidad la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (*Food and Drug Administration*), así como la Agencia de Evaluación de Fármacos Europea. En el Quinto Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar, celebrado en Niza, Francia, en 2013, se decidió mantener la clasificación mencionada; sin embargo, se sugirió añadir algunos datos relacionados con la hipertensión pulmonar en pacientes pediátri-

cos, así como casos de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido de madres que reciben antidepresivos del tipo inhibidores de recaptación de la serotonina.¹⁻³ En el Cuadro 1 se observa la clasificación actualizada.

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad que afecta preferentemente a mujeres en edad fértil y se caracteriza por aumento en la presión arterial pulmonar con resistencia vascular pulmonar, que puede incrementarse de manera que puede producir insuficiencia ventricular derecha e incluso la muerte si la paciente no recibe el tratamiento adecuado. Las embarazadas con hipertensión arterial pulmonar, en especial durante el trabajo de parto, pueden experimentar resultados adversos relacionados con la demanda fisiológica incrementada durante el embarazo, debido a que pueden tener insuficiencia ventricular derecha de manera aguda, con complicaciones maternas y fetales asociadas. El tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con insuficiencia ventricular derecha requiere optimización de la precarga ventricular derecha y de la función sistólica, reducción de la resistencia vascular pulmonar y mantenimiento de la presión aórtica para garantizar el adecuado llenado coronario hacia el ventrículo derecho. En un estudio previo se demostró que incluso 56% de las pacientes con hipertensión arterial pulmonar pueden fallecer durante o después del parto. El valor de la presión

Cuadro 1. Clasificación de la hipertensión pulmonar¹

<p>Hipertensión arterial pulmonar (HAP) Idiopática Hereditaria: mutaciones asociadas con Receptor de la proteína morfogénica ósea tipo 2 (<i>bone morphogenic protein receptor type II</i> o BMPR) Cinasa-1 del receptor parecido a la activina (<i>activin-like-receptor-kinase-1</i> o ALK-1) Endoglin (ENG) Decapentaplegic 9 (SMAD9) Caveolina 1 (CAV1) Miembro 3 de las proteínas de los canales de potasio (KCNK3) Desconocida Inducida por medicamentos y toxinas Asociada con: Enfermedad del tejido conectivo Infección por VIH Hipertensión portal Enfermedad cardíaca congénita Esquistosomiasis Enfermedad venooclusiva pulmonar, hemangiomas o ambas Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido</p>
<p>Hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardíaca izquierda Disfunción ventricular sistólica izquierda Disfunción ventricular diastólica izquierda Valvulopatía Obstrucción del tracto de entrada/salida, cardiopatía congénita/adquirida del corazón y cardiomiopatías congénitas</p>
<p>Hipertensión pulmonar debida a enfermedad pulmonar crónica, hipoxia o ambas Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Enfermedad pulmonar intersticial Enfermedad mixtas con patrones restrictivos/obstructivos Apnea del sueño Hipoventilación alveolar Exposición crónica a gran altura</p>
<p>Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica</p>
<p>Hipertensión debida a mecanismos multifactoriales no identificados Afección hematológica: anemia hemolítica crónica, alteraciones mieloproliferativas, esplenectomía Alteraciones sistémicas: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioleiomiomatosis Alteraciones metabólicas: enfermedad de Gaucher, tiroidopatías Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica, hipertensión pulmonar segmentaria</p>

en la arteria pulmonar previo al embarazo es el factor pronóstico identificado más importante.^{4,5} Las guías recomiendan que las pacientes con hipertensión arterial pulmonar en edad reproductiva reciban anticoncepción e incluso, en caso de embarazo, debe considerarse la interrupción temprana (aborto terapéutico); recomendación que implica aspectos morales importantes.⁶⁻⁹ De manera reciente existen informes que ofrecen mejores resultados cuando la paciente recibe un tratamiento que contempla de manera secuencial oxígeno suplementario, restricción hídrica, diuréticos, trombotrombolisis, inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil, tadalafil, vardenafil), bloqueadores cálcicos, análogos de prostaciclina (iloprost, beraprost, epoprostenol, treprostinil, selexipag), antagonistas de los receptores de endotelina (ambrisentan, bosentan, macitentan) y óxido nítrico inhalado.¹⁰⁻¹⁴ Entre los fármacos vasopresores e inotrópicos puede considerarse la administración de noradrenalina, digoxina, dobutamina (a dosis bajas) e incluso, levosimendan; este último con evidencia cada vez mayor en pacientes obstétricas.^{15,16} De igual manera, se prefiere la anestesia neuroaxial sobre la general, por tener menor efecto en el tono vascular sistémico y en la función cardíaca.¹⁷⁻¹⁹

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 30 años de edad, dedicada a las labores del hogar, originaria y residente de la ciudad de El Alto, Bolivia (4,150 metros sobre el nivel del mar), menarquia a los 13 años, telarca a los 14 años, pubarca a los 14 años, ciclos menstruales regulares 28/4, inicio de vida sexual activa a los 27 años, con una pareja sexual, sin método de planificación familiar. Cursaba su primer embarazo de 31.2 semanas de gestación por fecha de última menstruación, sin controles prenatales y sin antecedentes personales patológicos de importancia.

Acudió a consulta en Urgencias por disnea progresiva de tres semanas de evolución, que llegó

a ortopnea; se decidió su ingreso a la unidad de cuidados intensivos de Ginecología y Obstetricia (UCIGO). Al ingreso se reportó cifoescoliosis importante de la concavidad izquierda, evidenciada en la radiografía de tórax (Figura 1), así como taquipnea de 42x', saturación de oxígeno de 90% con FiO_2 0.36 (puntas nasales a 4 L/min), uso de músculos accesorios de la respiración; el electrocardiograma mostró evidente sobrecarga ventricular derecha con ondas T invertidas, desviación extrema del eje QRS, así como extrasístoles supraventriculares aisladas (Figura 2).

Luego de conversar con la paciente, expresó lo valioso que representaba su bebé y solicitó, bajo consentimiento informado, se considerara conducta expectante mientras se iniciaba el esquema de maduración pulmonar fetal con betametasona 12 mg/día, IM, con dos dosis y periodo de latencia de 24 horas, posterior a lo cual se le realizó interrupción del embarazo bajo anestesia neuroaxial, sin complicaciones, se obtuvo un producto masculino de 32 semanas de gestación por valoración de Capurro, Apgar 8/8. Durante el internamiento, la paciente recibió tratamiento con restricción hídrica, diuréticos, oxígeno suplementario, tromboprolifaxis



Figura 1. Radiografía de tórax de la paciente.

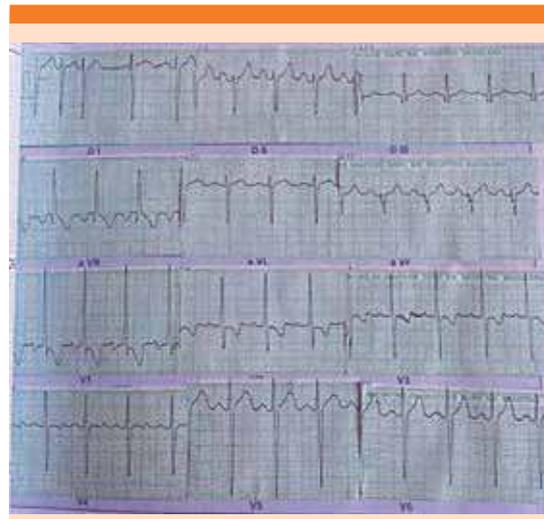


Figura 2. Electrocardiograma en reposo de la paciente.

con enoxaparina y sildenafil 50 mg/12 horas, VO, con lo que los síntomas disminuyeron de manera importante; también se le realizó ecocardiografía transtorácica durante el puerperio, que reportó raíz aórtica de aspectos normales, aurícula derecha dilatada de grado moderado a severo, con área de 36 cm^2 (valor normal $\leq 20 \text{cm}^2$), ventrículo derecho con cavidad dilatada en grado leve a moderado, con diámetro medio de 45 mm (valor normal $\leq 35 \text{mm}$) con función sistólica global normal, ventrículo izquierdo no dilatado con paredes de grosor normal y función sistólica global y segmentaria conservadas, así como la cavidad de la aurícula izquierda dilatada en grado leve, con área de 22 cm^2 (valor normal $\leq 20 \text{cm}^2$); en el tabique interauricular se describió defecto sugerente de comunicación interauricular, con cortocircuito de izquierda a derecha. Llamó la atención la presión sistólica en la arteria pulmonar de 96 mmHg, con resistencia vascular pulmonar de 2.3 unidades Wood, por lo que se concluyó que se trataba de cardiopatía congénita acianógena del adulto (comunicación interauricular). La paciente permaneció 48 horas más en la UCIGO; después se le transfirió a la sala de Cardiología para continuar con protocolo

de cardiopatía congénita del adulto. El recién nacido se dio de alta hospitalaria sin inconvenientes, luego de siete días de internamiento.

DISCUSIÓN

En el caso particular de la hipertensión arterial pulmonar asociada con enfermedad cardíaca congénita en adultos, una mayor cantidad de niños llegan a la edad adulta, se estima que alrededor de 10% de adultos con enfermedad cardíaca congénita también padecen hipertensión arterial pulmonar, lo que conlleva una repercusión negativa en la calidad de vida y la supervivencia. Un grupo de pacientes con fenotipo clínico bien reconocido se asocia con sobrecarga volumétrica y de presión (por ejemplo, en pacientes con cortocircuitos), lo que a su vez implica mayor riesgo de padecer hipertensión arterial pulmonar.^{1,20} En el Cuadro 2 se comunica la clasificación actualizada de hipertensión arterial pulmonar asociada con enfermedad cardíaca congénita y en el Cuadro 3 se describen los criterios de reparación de los defectos cardíacos congénitos en hipertensión arterial pulmonar asociada.

Con base en lo anterior, y debido a que la paciente tenía hipertensión arterial pulmonar grave con resistencia vascular pulmonar normal en reposo, se realizó la evaluación individual, en la que destacó que al momento de su atención no padecía eritrocitosis ni cianosis; sin embargo, según la clasificación, corresponde a hipertensión arterial pulmonar tipo 2 por hipertensión pulmonar asociada con cardiopatía izquierda con comunicación interauricular con cortocircuito de predominio izquierdo derecho, así como un componente tipo 3 por exposición crónica a gran altura, por lo que la paciente quedó bajo control estricto del servicio de Cardiología.

Se trataba de una paciente relativamente joven que toleró, aparentemente de forma adecuada,

Cuadro 2. Clasificación de la hipertensión arterial pulmonar asociada con enfermedad cardíaca congénita¹

Síndrome de Eisenmenger	Incluye todos los defectos extensos intra y extracardiacos que inician como comunicaciones sistémicas pulmonares y con el tiempo progresan a elevación severa de la resistencia vascular pulmonar y la reversión o comunicación bidireccional; usualmente la cianosis es expresión de eritrocitosis secundaria y daño multiorgánico
Cortocircuito izquierda-derecha	Puede ser corregible o no e incluye defectos moderados; la resistencia vascular pulmonar está elevada de manera leve a moderada, no hay cianosis y la derivación izquierda-derecha es predominante
Defectos intracardiacos pequeños	Elevación marcada de la resistencia vascular pulmonar con defectos pequeños, similar a hipertensión arterial pulmonar idiopática, que no explica por sí sola la hipertensión arterial pulmonar, por lo que el cierre de los defectos está contraindicado
Hipertensión arterial pulmonar posquirúrgica	Posterior a la reparación del defecto congénito, la hipertensión arterial pulmonar persiste durante meses o años; generalmente el fenotipo es agresivo

Cuadro 3. Criterios de reparación de los defectos congénitos e hipertensión pulmonar¹

Índice de resistencia vascular pulmonar (unidades Wood/m ²)	Resistencia vascular pulmonar (unidades Wood)	Corregible
<4	<2.3	Sí (mediante técnica quirúrgica o intravasculare)
>8	>4.6	No
4-8	2.3-4.6	Evaluación individual del paciente

los dos primeros trimestres del embarazo; sin embargo, debido al importante aumento del volumen plasmático que ocurre entre las semanas 28 y 32 de gestación, la cardiopatía congénita con la que cursaba (comunicación interauricular) se volvió sintomática, como sucede característicamente en este grupo de pacientes.²¹ La



administración de sildenafil permitió disminuir los síntomas de la paciente, en relación con la reducción de la resistencia vascular pulmonar, así como el resto de medidas terapéuticas realizadas en este caso.

La primera medida a considerar en este caso es la interrupción del embarazo, por la elevada mortalidad materna asociada; sin embargo, debe destacarse que se respetó la autonomía de la paciente al expresar lo valioso que representaba su hijo, así como su deseo de recibir el esquema de maduración pulmonar fetal para aumentar las posibilidades de supervivencia, al conocer el riesgo que la prolongación del embarazo podría condicionar una grave descompensación cardiopulmonar.

CONCLUSIÓN

Las pacientes con cardiopatías congénitas pueden tener descompensación de éstas y tornarse sintomáticas con un evento estresante que conlleva cambios fisiológicos que ponen a prueba su capacidad funcional como es el embarazo.

Éste es uno de los pocos casos existentes en la bibliografía acerca de cardiopatía congénita acianógena con hipertensión arterial pulmonar a gran altura en una paciente obstétrica; por fortuna, con evolución favorable para la madre y el recién nacido.

REFERENCIAS

1. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:35-41.
2. Van-Marter LJ, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in late pregnancy and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2013;131:79-87.
3. Jong GW, Einarson T, Koren G, Einarson A. Antidepressant use in pregnancy and persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN): a systematic review. *Reprod Toxicol* 2012;34:293-297.
4. Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, Torres F, et al. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: A retrospective, multicenter experience. *Chest* 2013;143:1330-1336.
5. Katsuragi S, Yamanaka K, Neki R, Kamiya C, et al. Maternal outcome in pregnancy complicated with pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2012;76:2249-2254.
6. Curry RA, Fletcher C, Gelson E, Gatzoulis MA, et al. Pulmonary hypertension and pregnancy—a review of 12 pregnancies in nine women. *BJOG* 2012;119:752-761.
7. Moll M, Payne JG, Tukey MH, Farber HW. Gestational pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2015;5:730-733.
8. Hemnes A, Kiely D, Cockrill BA, Safdar Z, et al. Statement of pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute. *Pulm Circ* 2015;5:435-465.
9. Pieper PG, Hoendermis ES. Pregnancy in women with pulmonary hypertension. *Neth Heart J* 2011;19:504-508.
10. Galié N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:60-72.
11. Smith JS, Mueller J, Daniels CJ. Pulmonary arterial hypertension in the setting of pregnancy: a case series and standard treatment approach. *Lung* 2012;190:155-160.
12. Lane CR, Trow TK. Pregnancy and pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2011;32:165-174.
13. Ng WP, Yip WL. Successful maternal-foetal outcome using nitric oxide and sildenafil in pulmonary hypertension with atrial septal defect and HIV infection. *Singapore Med J* 2012;53:3-5.
14. Jäis X, Olsson K, Barbera JA, Blanco I, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2012;40:881-885.
15. Bassily-Marcus AM, Yuan C, Oropello J, Manasia A, et al. Pulmonary hypertension in pregnancy: critical care management. *Pulm Med* 2012;9. DOI:10.1155/2012/709407.
16. Viruez-Soto JA, Briones-Garduño JC, Díaz de León-Ponce MA, Briones-Vega CG. Optimización del gasto cardiaco en preeclampsia severa. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2014;28:216-220.
17. Maxwell BG, El-Sayed Y, Riley TT, Carvalho B. Peripartum outcomes and anaesthetic management of parturients with moderate to complex congenital heart disease or pulmonary hypertension. *Anaesthesia* 2013;68:52-59.
18. Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, Roger-Cristoph S, et al. Severe pulmonary hypertension during pregnancy. *Anesthesiology* 2005;102:1133-1137.
19. Gille J, Seyfarth HJ, Gerlach S, Malcharek M, et al. Perioperative anesthesiological management of patients with pulmonary hypertension. *Anesthesiology Research and Practice* 2012;16. DOI: 10.1155/2012/356982.
20. Martinez MV, Rutherford J. Pulmonary hypertension in pregnancy. *Cardiol Rev* 2013;21:167-173.
21. Viruez-Soto JA, Vallejo-Narváez CM, Briones-Garduño JC, Díaz de León-Ponce MA. Medicina crítica en Obstetricia. México: Prado; 2015.



Meningitis bacteriana aguda por *S. pneumoniae*

Martínez-Hernández L¹, Cornejo-Juárez P²

Resumen

La meningitis bacteriana aguda es una enfermedad infecciosa, considerada una urgencia médica. La mortalidad secundaria alcanza hasta 37% y las secuelas neurológicas se estiman en 52% de los adultos supervivientes. El diagnóstico y tratamiento oportunos tiene una importante repercusión en la evolución de la enfermedad. Comunicamos el caso de un paciente de 33 años de edad, con antecedente de sinusitis crónica, sometido a tratamiento quirúrgico mediante rinoplastia electiva. En el periodo posquirúrgico inició con desorientación, agitación psicomotriz, fiebre, rigidez de la nuca y convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Se realizó tomografía de cráneo, que reportó sinusitis etmoidal y esfenoidal. Ingresó a la unidad de cuidados intensivos debido a que requirió apoyo mecánico ventilatorio; recibió tratamiento empírico con esteroides, ceftriaxona y vancomicina. Se le realizó punción lumbar y el análisis del líquido cefalorraquídeo fue sugerente de infección piógena. El cultivo desarrolló *Streptococcus pneumoniae* sensible a penicilina, por lo que se ajustó el tratamiento antimicrobiano con penicilina G sódica cristalina. El paciente egresó 15 días después, sin secuelas neurológicas. En pacientes con factores de riesgo y un cuadro clínico sugerente de meningitis bacteriana debe iniciarse el tratamiento antibiótico lo antes posible, con la finalidad de disminuir la mortalidad y las complicaciones asociadas.

PALABRAS CLAVE: meningitis bacteriana, *Streptococcus pneumoniae*.

Med Int Méx. 2017 January;33(1):132-138.

Acute bacterial meningitis due to *S. pneumoniae*.

Martínez-Hernández L¹, Cornejo-Juárez P²

Abstract

Acute bacterial meningitis is considered a medical emergency. Mortality is up to 37% and the neurological sequelae are estimated at 52% in the survivors. The timely management and diagnosis have a significant impact on the evolution of the disease. This paper reports the case of a 33-year-old male with a history of chronic sinusitis, he was submitted to

¹ Servicio de Infectología, Hospital Español de México.

² Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.

Recibido: 9 de mayo 2016

Aceptado: septiembre 2016

Correspondencia

Dra. Lucía Martínez Hernández
luciamh82@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Martínez-Hernández L, Cornejo-Juárez P. Meningitis bacteriana aguda por *S. pneumoniae*. Med Int Méx. 2017 ene;33(1):132-138.



an elective rhinoplasty, and 24 hours after the surgery the patient began with disorientation, psychomotor agitation, fever, neck stiffness and generalized tonic-clonic seizures. Cranial CT showed ethmoidal and sphenoidal sinusitis. Lumbar puncture was done and the cerebrospinal fluid (CSF) analysis was suggestive of pyogenic infection. Patient was admitted to the intensive care unit (ICU) with mechanical ventilation. Empirical treatment with steroids, ceftriaxone and vancomycin was started. The cerebrospinal fluid culture revealed *Streptococcus pneumoniae* penicillin susceptible. Antimicrobial treatment was adjusted to penicillin G, and after 15 days patient was sent to home without any neurological damage. In patients with risk factors and a clinical picture suggestive of bacterial meningitis treatment should be started as soon as possible, with the aim of reducing the mortality and the associated complications.

KEYWORDS: bacterial meningitis; *Streptococcus pneumoniae*

¹ Servicio de Infectología, Hospital Español de México.

² Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.

Correspondence

Dra. Lucía Martínez Hernández
luciamh82@gmail.com

ANTECEDENTES

La meningitis bacteriana aguda se caracteriza por la infección de la piamadre, la aracnoides, el espacio subaracnoideo y del líquido cefalorraquídeo. Está considerada una urgencia médica, debido a que la mortalidad reportada en los episodios de meningitis no tratadas es de 100%.¹ *Streptococcus pneumoniae* es el germen que con mayor frecuencia ocasiona meningitis en los adultos y a pesar de los avances en la medicina, la mortalidad ocasionada por cuadros de meningitis por neumococo alcanza incluso 37% y las secuelas neurológicas se estiman en 52% de los adultos supervivientes.² El objetivo de nuestro estudio es describir las características clínicas, evolución y tratamiento de un paciente joven sano, sin comorbilidades asociadas con meningitis bacteriana aguda por *S. pneumoniae* posterior a una cirugía electiva.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 33 años de edad, originario y residente de la Ciudad de México,

casado, de ocupación cerrajero, escolaridad primaria completa. Sin antecedentes de importancia respecto al padecimiento actual, excepto infecciones de las vías aéreas de repetición y sinusitis crónica. Se valoró en el servicio de Otorrinolaringología, donde encontraron desviación del tabique nasal e hipertrofia de los cornetes, por lo que se consideró apto para someterse a tratamiento quirúrgico y se le realizó rinoplastia electiva; egresó a las 24 horas, sin complicaciones.

Ingresó al servicio de Urgencias, 24 horas después del alta hospitalaria, al referir cefalea hemicraneana opresiva, de intensidad 7/10, acompañada de agitación psicomotriz y fiebre de 38.5°C. A la exploración física se encontró estuporoso, escala de Glasgow de 8, febril, saturado en 64%, sin apoyo de oxígeno suplementario; presión arterial media 60 mmHg, pupilas mióticas de 1 mm, con reflejo consensual y fotomotor conservado, sin alteraciones en los pares craneales, con rigidez de la nuca, extremidades con hiperreflexia generalizada y signos meníngeos Brudzinski y Kernig. Durante la exploración

tuvo una crisis convulsiva tónico-clónica generalizada. Los estudios de laboratorios reportaron leucocitos $30,100/\text{mm}^3$, neutrófilos $28,000/\text{mm}^3$, linfocitos $1,000/\text{mm}^3$, hemoglobina 15 g/dL , plaquetas $214,000/\text{mm}^3$, bilirrubinas totales 0.36 mg/dL , albúmina 2.4 , AST 51 UI/L y ALT 33 UI/L .

En la tomografía de cráneo se observaron datos de sinusitis etmoidal y esfenoidal (Figura 1). Luego se le realizó punción lumbar con presión de apertura de $350 \text{ mmH}_2\text{O}$, se obtuvo líquido cefalorraquídeo turbio, con proteínas 354 mg/dL , glucosa 7 mg/dL , cloruro 97 mEq , $10,000$ células y 97% de polimorfonucleares. En la tinción de Gram se observaron diplococos grampositivos en forma de lanza.

Se inició tratamiento antimicrobiano intravenoso con ceftriaxona 2 g/12 horas y vancomicina calculada a 15 mg/kg de peso, además de 8 mg



Figura 1. Sinusitis etmoidal y esfenoidal. En la ventana ósea hay desviación del tabique nasal con convexidad izquierda, las células etmoidales ocupadas, así como el seno esfenoidal.

de dexametasona previos a la primera dosis de antibiótico. Debido al deterioro neurológico, el paciente requirió ventilación mecánica e ingresó a la unidad de cuidados intensivos. A las 24 horas, el cultivo del líquido cefalorraquídeo reportó crecimiento en agar sangre de un coco grampositivo catalasa negativo, mucoide, con hemólisis alfa, sensible a optoquina, que se identificó como *Streptococcus pneumoniae*, sensible a penicilina (Figura 2). Se cambió el esquema antimicrobiano intravenoso a penicilina G sódica cristalina, 4 millones de unidades cada cuatro horas; a las 72 horas se le retiró la ventilación mecánica. Cinco días después egresó de la unidad de cuidados intensivos. Se realizó punción lumbar de control, con presión de apertura de $200 \text{ mm H}_2\text{O}$, con líquido cefalorraquídeo de aspecto de agua de roca, proteínas 41 mg/dL , glucosa 67 mg/dL , cloro 117 mEq y celularidad de cero. En la tomografía de control no se observaron alteraciones estructurales; quince días después, el paciente egresó del hospital neurológicamente íntegro.

DISCUSIÓN

Este caso representa la evolución clínica característica de un paciente con meningitis bacteriana aguda por *S. pneumoniae*. Este neumococo es

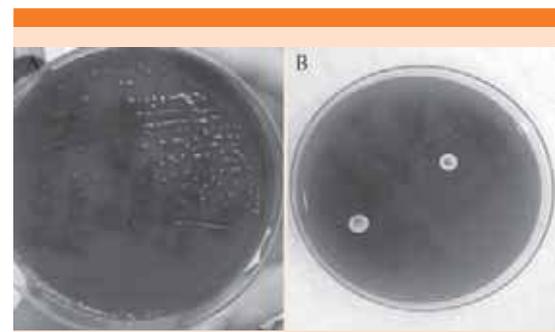


Figura 2. A. Cultivo de líquido cefalorraquídeo. B. Coco grampositivo catalasa negativo, con hemólisis alfa y sensible a la optoquina en agar sangre (*S. pneumoniae*).

una de las principales causas de infección meningea en todo el mundo; es la sexta causa de enfermedad en Estados Unidos, es responsable de otitis media en aproximadamente seis millones de casos, de 200,000 hospitalizaciones por neumonía y de por lo menos 40,000 muertes anuales.³ *S. pneumoniae* se aisló por primera vez en 1881, en Estados Unidos, por Stenberg, y en Francia, por Louis Pasteur. Es un diplococo gram positivo, catalasa negativo y con tinción de Gram la pared bacteriana tiene forma de lanza. Crece en agar sangre a 37°C, con CO₂ a 5% por 24 a 48 horas, en donde forma colonias de tamaño medio con apariencia mucoides. Las colonias son color verde-grisáceas, rodeadas por una zona de hemólisis incompleta (alfa-hemólisis) debido a la producción de neumolisina.

El sistema nervioso central está protegido contra las infecciones por la barrera hematoencefálica y por una barrera externa formada por las leptomeninges y el cráneo.⁴ La invasión de bacterias al espacio subaracnoideo desencadena la cascada de la inflamación, lo que resulta en inflamación grave. La respuesta inmunitaria del huésped y las bacterias invasoras contribuyen al daño neuronal. *S. pneumoniae* penetra por vía hematogena o por invasión directa. Para que se produzca una enfermedad invasiva se requiere un huésped colonizado por un serotipo de neumococo para el que todavía no tiene inmunidad, asociado con la alteración en las barreras naturales.⁵ Se describe que 5 a 10% de la población adulta y 20 a 40% de la población pediátrica sana están colonizados en la mucosa de la nasofaringe.

La enfermedad invasiva aparece en 15 por cada 100,00 pacientes año y es más común en los extremos de la edad (menores de dos años y mayores de 65), en pacientes asplénicos, con neoplasia activa o desnutrición.

Una vez que el neumococo está en la circulación, la cápsula de polisacáridos (principal

factor de virulencia) interactúa con la vía clásica del complemento, lo que desencadena la opsonización bacteriana por parte del sistema inmunológico.⁶

De manera fisiológica, en el líquido cefalorraquídeo existe baja concentración de leucocitos, anticuerpos y factores del complemento, lo que facilita la multiplicación y supervivencia de las bacterias.⁷ Los productos de la pared bacteriana del neumococo, la neumolisina y el ADN bacteriano producen inflamación grave mediante los receptores Toll-like, que una vez activados inducen la transcripción de citocinas inflamatorias (Figura 3).⁸

Varios estudios evaluaron las características clínicas de la meningitis por neumococo en adultos. Es importante recalcar que de 68 a 92% de los pacientes con meningitis por neumococo tiene factores que predisponen a padecer la infección.

En una cohorte danesa de 187 casos de meningitis por neumococo se encontró un foco óptico en

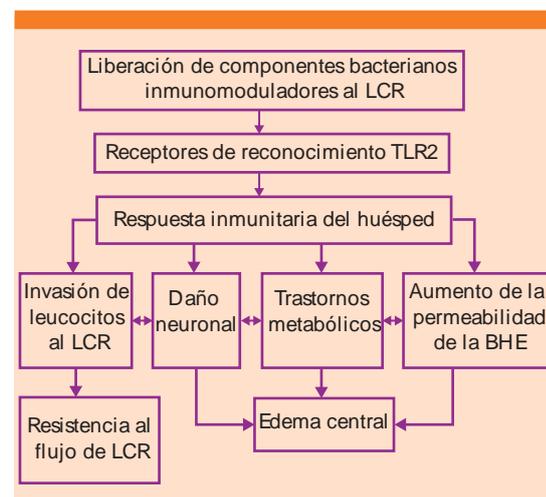


Figura 3. Alteraciones fisiopatológicas en meningitis bacteriana. BHE: barrera hematoencefálica; LCR: líquido cefalorraquídeo.

30% de los pacientes, sinusitis en 8% y neumonía en 18%. Es probable que nuestro paciente, con antecedentes de sinusitis de repetición, estuviera colonizado por *S. pneumoniae* y que al someterse a una cirugía invasiva se favoreciera la invasión directa del sistema nervioso central.

Los síntomas y signos clásicos de meningitis bacteriana son: cefalea, fiebre, rigidez de la nuca y estado mental alterado.⁹ En una revisión acerca de la precisión diagnóstica de los signos y síntomas de meningitis, se encontró que, por separado, cada elemento de la historia clínica tiene un valor diagnóstico bajo;¹⁰ sin embargo, el diagnóstico de meningitis bacteriana con la tríada clásica (fiebre, rigidez de nuca y estado mental alterado), tiene sensibilidad de 99 a 100%. A su ingreso al servicio de Urgencias, nuestro paciente tenía todos estos datos clínicos.

De los pacientes con esta infección, de 11 a 19% está en estado de coma al momento de la admisión, 29 a 42% cursa con déficit neurológico y 7 a 21% tiene crisis convulsivas, lo que pone de manifiesto la gravedad de la enfermedad. El daño sistémico, como presión baja y taquicardia ocurre de manera frecuente y es un factor de mal pronóstico. El deterioro puede ser muy rápido y difícil de predecir.¹¹

La punción lumbar es esencial en el diagnóstico debido a que el cuadro clínico inicial puede ser inespecífico; un neumococo siempre debe sospecharse entre los diagnósticos diferenciales. En pacientes con choque o coagulopatía (administración de anticoagulantes, coagulación intravascular diseminada) primero deben estabilizarse las funciones vitales y corregir la coagulopatía.¹² De manera adicional, deben identificarse los pacientes que estén en riesgo de sufrir herniación cerebral postpunción (papiledema, déficits neurológicos focales, parálisis de los nervios craneales, índice Glasgow menor a 10 puntos o todos y realizar una tomografía de crá-

neo antes de la punción lumbar). En los pacientes con meningitis por neumococo, las presiones de apertura por lo general están elevadas (70 a 700 mm de H₂O) y los hallazgos característicos del líquido cefalorraquídeo aparecen en casi todos los pacientes con la enfermedad.¹³

En un estudio retrospectivo de 422 pacientes con meningitis bacteriana aguda, los factores para establecer el diagnóstico de meningitis bacteriana fueron: concentración de glucosa menor a 34 mg/dL, relación de glucosa en el líquido cefalorraquídeo-sangre menor a 0.23, concentración de proteínas menor a 2.20 g/L, cuenta de leucocitos mayor a 2,000 x 10⁶/L y concentración de neutrófilos en el líquido cefalorraquídeo mayor a 1,180 x 10⁶/L. En nuestro caso existían los tres predictores.

Las imágenes del cráneo pueden utilizarse para revelar afecciones asociadas con la meningitis, así como con complicaciones intracraneanas. En la mayoría de los pacientes, éstas incluyen tomografía del cráneo o resonancia magnética. El ultrasonido Doppler puede usarse para distinguir la isquemia aguda. Los hallazgos más comunes son lesiones hipodensas que representan infartos cerebrales (30%), edema cerebral (29%) o hidrocefalia (16%).¹³ La tinción de Gram y el cultivo identifican al patógeno en 88 y 93%, respectivamente.¹⁴

El antibiótico empírico inicial debe basarse en las principales causas de meningitis y sus patógenos y puede modificarse una vez obtenidas las susceptibilidades (Cuadro 1).¹⁵ En este caso se decidió iniciar la cobertura antimicrobiana empírica con ceftriaxona y vancomicina, así como dexametasona, previo a la administración de los mismos.

En la actualidad, la dexametasona es el único tratamiento coadyuvante aceptado en el tratamiento de la meningitis bacteriana. Aunque

**Cuadro 1.** Recomendaciones específicas de antimicrobianos basadas en la concentración mínima inhibitoria

Concentración mínima inhibitoria a penicilina	Tratamiento estándar	Tratamiento alternativo
< 0.1 mg/L	Penicilina G o ampicilina	Cefotaxima, ceftriaxona o cloranfenicol
0.1-1.0 mg/L	Cefotaxima o ceftriaxona	Cefepima, meropenem
>2 mg/L	Vancomicina más ceftriaxona	
Concentración mínima inhibitoria ceftriaxona		
>1 mg/L	Vancomicina más ceftriaxona	

su prescripción se ha estudiado de manera extensa, su valor se ha debatido con el tiempo. El beneficio de la administración de dexametasona se demostró en un estudio clínico con la primera dosis de antibiótico. El beneficio fue más aparente en pacientes con meningitis por neumococo, en los que la mortalidad disminuyó de 34 a 14%.¹⁶ La dexametasona puede disminuir la penetración al líquido cefalorraquídeo de algunos antibióticos y alterar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, por lo que los pacientes requieren vigilancia constante durante el tratamiento.

Las complicaciones intracraneales más importantes son: convulsiones, infartos cerebrales, edema cerebral, hidrocefalia y parálisis de los nervios craneales. Durante el curso del tratamiento, 38 a 45% de los pacientes tendrá complicaciones sistémicas (choque séptico, insuficiencia respiratoria o coagulación intravascular diseminada). En un estudio retrospectivo en 87 pacientes con meningitis por neumococo, admitidos en la unidad de cuidados intensivos, 75% tuvieron complicaciones intracraneales asociadas, 28% crisis convulsivas, 30% complicaciones cerebrovasculares y 29% edema cerebral, con mortalidad reportada de 16 a 37%. Un estudio reportó que 67% de los pacientes requirió ventilación mecánica. Varios estudios también han reportado altas tasas de déficits neurológicos en los pacientes supervivientes, como afasia, ataxia y hemiparesia.¹⁶

Debido a la alta sospecha desde su ingreso, al abordaje adecuado y al inicio del tratamiento de manera oportuna, nuestro paciente egresó asintomático y sin complicaciones neurológicas.

CONCLUSIONES

Este caso comunicado representa la evolución típica de una meningitis bacteriana, en la que los factores de riesgo, el cuadro clínico, la exploración física y los exámenes de laboratorio se complementaron para realizar un diagnóstico oportuno y acertado. La respuesta al tratamiento antimicrobiano y las medidas de apoyo dieron los resultados esperados, lo que favoreció la evolución clínica hacia la curación y sin secuelas secundarias. En pacientes con factores de riesgo y un cuadro clínico sugerente de meningitis bacteriana debe iniciarse el tratamiento antibiótico lo antes posible, con la finalidad de disminuir la mortalidad y las complicaciones asociadas.

REFERENCIAS

1. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. *N Engl J Med* 1997;337:970-976.
2. Weisfelt M, de Gans J, van der Poll T, van de Beek D. Pneumococcal meningitis in adults: new approaches to management and prevention. *Lancet Neurol* 2006;5:332-342.
3. Durbin WJ. Pneumococcal infections. *Pediatr Rev* 2004;25:418-424.
4. Koedel U, Scheld WM, Pfister HW. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Lancet Infect Dis* 2002;2:721-736.

5. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004;4:144-154.
6. Kim KS. Pathogenesis of bacterial meningitis: from bacteraemia to neuronal injury. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:376-385.
7. Friedland IR, Paris MM, Hickey S, Shelton S, et al. The limited role of pneumolysin in the pathogenesis of pneumococcal meningitis. *J Infect Dis* 1995;172:805-809.
8. Akira S. Toll-like receptors and innate immunity. *Adv Immunol* 2001;78:1-56.
9. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004;351:1849-1859.
10. Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG. The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis? *JAMA* 1999;282:175-181.
11. Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain* 2003;126:1015-1025.
12. van Crevel H, Hijdra A, de Gans J. Lumbar puncture and the risk of herniation: when should we first perform CT? *J Neurol* 2002;249:129-137.
13. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de Gans J. Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: a prospective case series. *Lancet Neurol* 2006;5:123-129.
14. Rådström P, Backman A, Qian N, Kragstbjerg P, et al. Detection of bacterial DNA in cerebrospinal fluid by an assay for simultaneous detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, and *streptococci* using a seminested PCR strategy. *J Clin Microbiol* 1994;32:2738-2744.
15. Proulx N, Frechette D, Toye B, Chan J, Kravcik S. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM* 2005;98:291-298.
16. de Gans J, van de Beek D, et al. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002;347:1549-1556.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Puente muscular miocárdico: causa de infarto agudo de miocardio en paciente sin factores de riesgo cardiovascular

Camacho-Castillejos DP, Clemente-Herrera A

Resumen

Los puentes miocárdicos están constituidos por haces de fibras musculares que recubren un trayecto variable de una arteria coronaria; son un hallazgo relativamente frecuente, con incidencia que varía en función del método de estudio usado (angiográfico). Aunque por lo general tienen pronóstico benigno, pues en muchos casos cursan de manera asintomática y su hallazgo es casual, su existencia se considera causa de angina, arritmias malignas, infarto de miocardio y muerte súbita. Su diagnóstico se realiza *in vivo* por estudio angiográfico al comprobar una compresión sistólica (contracción muscular) de una arteria coronaria que desaparece durante la diástole (relajación muscular). Comunicamos el caso de una paciente de 46 años de edad, sin factores de riesgo cardiovascular, que ingresó al servicio de Urgencias por cuadro de dolor precordial típico y síntomas de descarga neurovegetativa, con signos electrocardiográficos de lesión subendocárdica en la cara anteroseptal y biomarcadores positivos. La paciente estaba fuera del periodo de ventana de trombólisis, por lo que se decidió realizarle intervención coronaria percutánea, en la que se documentó la existencia de puente muscular sobre la arteria descendente anterior en su tercio medio, que generaba compresión sistólica moderada con disminución del flujo de llenado en el tercio distal, sin otras lesiones coronarias asociadas.

PALABRAS CLAVE: puente muscular, isquemia, electrocardiograma, coronariografía, sístole, diástole.

Med Int Méx. 2017 January;33(1):139-143.

Myocardial bridge: cause of myocardial acute infarction in a patient without cardiovascular risk factors.

Camacho-Castillejos DP, Clemente-Herrera A

Abstract

Myocardial bridges consist of muscle fiber bundle lining an epicardial coronary artery for a variable distance. They are a relatively common finding, with incidence changing on the basis of the study method used (angiographic/necropsy). Although myocardial bridges have usually a

Hospital General Enrique Cabrera de Cossio, Ciudad de México.

Recibido: 27 de agosto 2016

Aceptado: octubre 2016

Correspondencia

Dra. Diana Patricia Camacho Castillejos
pioly90@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Camacho-Castillejos DP, Clemente-Herrera A. Puente muscular miocárdico: causa de infarto agudo de miocardio en paciente sin factores de riesgo cardiovascular. Med Int Méx. 2017 ene;33(1):139-143.

benign prognosis, being in many cases asymptomatic and only found by chance, their presence has also been considered a cause of angina, malignant arrhythmia, myocardial infarction and sudden death. They are diagnosed *in vivo* by angiography when a systolic compression of a coronary artery which disappears during diastole is evidenced. We report the case of a female patient without risk factors, with electrocardiographic signs of severe ischemia in the territory of the anterior descending artery, which was initially assessed as myocardial infarction and treated as such. Eventually, the ECG returned to normal, and no new Q waves of necrosis occurred. An angiohemodynamic study confirmed the existence of an isolated muscular bridge over the middle third of the anterior descending artery, with no other associated coronary lesions.

KEY WORDS: myocardial bridge; ischaemia; electrocardiogram; coronariography

Hospital General Enrique Cabrera de Cossio, Ciudad de México.

Correspondence

Dra. Diana Patricia Camacho Castillejos
pioly90@hotmail.com

ANTECEDENTES

Las enfermedades cardiovasculares han incrementado su prevalencia de manera progresiva en todo el mundo, de tal modo que han llegado a ser la primera causa de mortalidad en países de ingresos altos, medianos y bajos, según se desprende de los últimos datos de la Organización Mundial de la Salud.¹ México sufre también los cambios epidemiológicos actuales y las enfermedades cardiovasculares son, en su conjunto, la primera causa de muerte en nuestro país.² De éstas, la cardiopatía isquémica ocupa un lugar preponderante y su prevalencia se extiende a todas las regiones y estratos sociales de la población mexicana.

El infarto agudo de miocardio se define en anatomía patológica como la muerte de la célula miocárdica debida a isquemia prolongada.³ Luego del inicio de la isquemia del miocardio, la muerte celular no es inmediata; pasan varias horas para identificar la necrosis miocárdica mediante examen *postmortem* macroscópico o

microscópico.⁴ Para identificar la necrosis total de las células miocárdicas se necesitan por lo menos dos a cuatro horas o más. El proceso completo que lleva al infarto cicatrizado tarda en general por lo menos cinco a seis semanas.

Los síntomas isquémicos comprenden diversas combinaciones de molestia precordial, de los miembros superiores, mandibular o epigástrica (con el esfuerzo o en reposo) o un equivalente isquémico, como disnea o fatiga. La molestia asociada con el infarto agudo de miocardio habitualmente dura más de 20 minutos. Con frecuencia, la molestia es difusa, no localizada, ni posicional, ni afectada por el movimiento y puede acompañarse de sudoración, náuseas o síncope; sin embargo, estos síntomas no son específicos de isquemia miocárdica.

El infarto agudo de miocardio puede tener síntomas atípicos, como palpitaciones o paro cardíaco, o ser asintomático, por ejemplo, en mujeres, ancianos, diabéticos o pacientes en el posoperatorio o muy graves. Se aconseja la

evaluación cuidadosa de estos pacientes, en especial cuando existe un perfil en ascenso o en descenso de los biomarcadores cardiacos.

El puente miocárdico es una anomalía congénita de las arterias coronarias que por lo general ataca a la arteria descendente anterior izquierda,¹ arteria derivada de la coronaria izquierda, en que uno o más haces del miocardio cruzan o envuelven un segmento de arteria coronaria epicárdica, que atraviesa la porción intramural del miocardio por debajo del puente muscular.⁵ El puente miocárdico constituye uno de los principales diagnósticos diferenciales de enfermedad arterial coronaria; puede manifestarse como angina de pecho típica o atípica y menos común como infarto agudo de miocardio o muerte súbita.⁶⁻¹⁵

Se trata de una afección relativamente común en la población general; por lo general es benigna y aqueja principalmente a pacientes con bajo riesgo de enfermedad arterial coronaria. No obstante, cuando es sintomática, se manifiesta como angina inestable o estable, arritmias cardiacas (taquicardia ventricular y supraventricular), infarto agudo de miocardio y muerte súbita; estos dos últimos son poco frecuentes.¹⁶

Esta enfermedad aún está subdiagnosticada, en virtud de la poca cantidad de pacientes que manifiestan síntomas, de la falta de disponibilidad y, de manera consiguiente, por el uso restringido de métodos diagnósticos de mayor precisión. Todo esto provoca que sus mecanismos fisiopatológicos y su tratamiento aún no estén completamente esclarecidos.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 47 años de edad, ingresó al servicio de Urgencias por tener el 18 de octubre de 2015, durante la sedestación, un cuadro clínico caracterizado por dolor torácico de tipo precordial con duración de 12 horas de evolu-

ción, de tipo opresivo, de intensidad 9/10, siendo 10 de mayor intensidad, que se irradió hacia el brazo izquierdo y la mandíbula; el dolor no se alivió con el reposo, acompañado de síntomas neurovegetativos de tipo diaforesis, ansiedad, náusea y vómito de contenido gástrico, que persistió por 24 horas. Entre sus antecedentes negó enfermedades crónico-degenerativas, factores de riesgo cardiovascular, sedentarismo; como antecedente cardiovascular refirió dolor torácico desde ocho meses previos a su ingreso, de medianos esfuerzos, con duración de un minuto, de intensidad de 8 a 10, que cedía espontáneamente. Había cursado con tres episodios iguales de manera intermitente desde entonces.

Se le realizó electrocardiograma de 12 derivaciones con reporte de lesión subendocárdica anteroseptal que remitió luego de que cedió el dolor (Figura 1). Se realizó curva enzimática, que demostró elevación de los biomarcadores cardiacos CPK 1,000 U/L, CPK-MB 140, por lo que se ingresó con diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Se inició tratamiento antisquémico; posteriormente se le realizó cateterismo cardiaco que mostró arterias epicárdicas sin lesiones, angiográficamente significativas, aunque con puente muscular con compresión sistólica moderada en el segmento medio de la arteria descendente anterior (Figura 2),¹⁷ por lo que se estableció el diagnóstico de

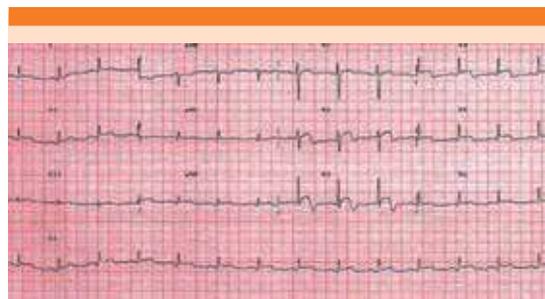


Figura 1. Electrocardiograma de 12 derivaciones con lesión subendocárdica anteroseptal.



Figura 2. Cinecoronariografía que muestra compresión de la arteria descendente anterior izquierda, con reducción de 80% del diámetro luminal del vaso (flecha) en la sístole (A) y permanencia del fenómeno en la diástole (B), con discreta dilatación del vaso (flecha).

infarto de miocardio sin elevación del segmento ST anteroseptal tipo II.

Se inició tratamiento con ácido acetilsalicílico, 150 mg/24 horas, VO, pravastatina, 40 mg/24 horas y diltiazem, 1 tableta/12 horas; posteriormente, el electrocardiograma de control no mostró datos de isquemia o necrosis.

DISCUSIÓN

En algunos pacientes, segmentos pequeños de estas arterias se introducen en el espesor del miocardio y tienen distancias variables del trayecto intramiocárdico.¹⁸ Esto motiva una estrechez súbita de este segmento en cada sístole (efecto de estrechamiento),¹⁶ que puede confundirse durante la coronariografía con estenosis ateromatosa o espasmo coronario. La observación durante la diástole de una arteria de calibre normal descarta estos diagnósticos y confirma el denominado puente miocárdico.

En la mayor parte de las ocasiones, este hallazgo no se comporta como alteraciones hemodinámicas significativas; no obstante, aparece en pacientes con estenosis sistólica severa e isquemia inducida.

Su incidencia varía en función del método de estudio usado. En series angiográficas varía de 0.82 a 4%, mientras que en estudios autópticos dirigidos es de 23 a 55%. La diferencia encontrada está en función, por una parte, de que no todos los puentes musculares producen compresión sistólica, al menos detectable; y por otra parte, de la oblicuidad, profundidad, o ambas, de las fibras. Pueden ser únicos o múltiples y aparecer aislados o coexistentes con otras lesiones coronarias.

La longitud del puente muscular suele ser de 4 a 25 mm; la arteria dañada con mayor frecuencia es la descendente anterior en su tercio medio y proximal y con menor frecuencia, las ramas diagonales y marginales, por lo que se establece su asociación con hipertrofia ventricular izquierda. De acuerdo con el grado de compresión se clasifica en: grado 1, <50% (un punto); grado 2, de 50 a 75% (dos puntos) y grado 3, >75% (tres puntos).

Debido a que la perfusión coronaria es fundamentalmente diastólica, la existencia aislada de un puente muscular no explica por sí misma la existencia de isquemia miocárdica, por lo que se consideran mecanismos como taquicardia (acortamiento diastólico), espasmo coronario y trombosis local para su justificación.

REFERENCIAS

1. Ocampo Ancheta NF, Palacio Cantero A, Negrín Valdés T, Amurrio Flores R, Rodríguez Acosta R, López Bernal OJ. Concordancia en el diagnóstico clínico y patológico del infarto agudo de miocardio. *CorSalud* 2012.
2. Almeida Gómez J. Angioplastia percutánea con stent en el tronco principal de la arteria coronaria izquierda. *CorSalud* 2012.
3. Ovella Arrivas B, Sánchez RG. Prevalencia e incidencia de cardiopatía isquémica, IAM y angina. *Cardiovasc Risk Factor* 2011;9:258-259.
4. Angelini P, Velasco JA, Flamm S. Coronary anomalies: incidence, pathophysiology, and clinical relevance. *Circulation* 2002;105:2449-2454.



5. Rodríguez León A, et al. James B. Herrick y su inolvidable legado, Cardiocentro Ernesto Ché Guevara. Villa Clara, Cuba: CorSalud 2012;4:232-235
6. Alegria JR, Herrmann J, Holmes DR, Lerman AJ, Rihal CS. Myocardial bridging. Eur Heart J 2005;26:1159-1168.
7. Zoghi M, Duygu H, Nalbantgil S, Kirilmaz B, et al. Impaired endothelial function in patients with myocardial bridge. Echocardiography 2006;23:577-581.
8. Sakuma M, Kamishirado H, Inoue T, Ichihara M, et al. Acute myocardial infarction associated with myocardial bridge and coronary artery vasospasm. Int J Clin Pract 2002;56:721-722.
9. Tio RA, Ebels T. Ventricular septal rupture caused by myocardial bridging. Ann Thorac Surg 2001;72:1369-1370.
10. Bourassa MG, Butnaru A, Lespérance J, Tardif JC. Symptomatic myocardial bridges: overview of ischemic mechanisms and current diagnostic and treatment strategies. J Am Coll Cardiol 2003;41:351-359.
11. Haager PK, Schwarz ER, vom Dahl J, Klues HG, et al. Long-term angiographic and clinical follow-up in patients with stent implantation for symptomatic myocardial bridging. Heart 2000;84:403-408.
12. Bayés A, Martí V, Augé JM. Coronary stenting for symptomatic myocardial bridging. Heart 1998;80:102-103.
13. Prendergast BD, Kerr F, Starkey IR. Normalisation of abnormal coronary fractional flow reserve associated with myocardial bridging using an intra-coronary stent. Heart 2000;83:705-707.
14. Katznelson Y, Petchenko P, Knobel B, Cohen AJ, et al. Myocardial bridging: surgical technique and operative results. Mil Med 1996;161:248-250.
15. Grondin P, Bourassa MG, Noble J, Petitclerc R, Dydra I. Successful course after supraarterial myotomy for myocardial bridging and milking effect of the left anterior descending artery. Ann Thorac Surg 1977;24:422-429.
16. Lozano I, Baz JA, López Palop R, Pinar E, et al. Long-term prognosis of patients with myocardial bridge and angiographic milking of the left anterior descending coronary artery. Rev Esp Cardiol 2002;55:359-364.
17. Nodarse R, Vilches Izquierdo E, Pernas Sánchez Y. El desafío mundial de la muerte súbita cardiaca en el nuevo milenio. Resumen de un estudio cubano. CorSalud 2012.
18. Juillié Y, Berder V, Suty-Selton C, Buffet P, et al. Isolated myocardial bridges with angiographic milking of the left anterior descending coronary artery: a long-term follow-up study. Am Heart J 1995;129:663-665.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Manuel Ramiro H

Jorge Zepeda Patterson

Los usurpadores

Planeta. México 2016

Una nueva obra de Zepeda Patterson, que seguramente tendrá tanto éxito como sus dos novelas anteriores, *Los corruptores*, publicada en 2013 y *Milena o el fémur más bello del mundo*, con la que obtuvo el Premio Planeta 2014. Después de muchos años de trabajar, con mucho éxito, como periodista y haber participado en algunos libros de ensayo, saltó a la escena como un magnífico novelista que además ha obtenido gran aceptación de crítica y de público, sus dos anteriores novelas han sido muy vendidas y muy bien aceptadas por los *establishment* literarios. Ésta es una novela que forma una trilogía con sus dos anteriores, no sabemos si será una saga, el caso es que aparecen varios de los personajes que destacan anteriormente: *Los Azules*, cuatro (ya no tan) jóvenes el padre de uno de ellos y amante de otra, incluso reaparece Milena en un papel central. Se trata de un *thriller* magnífico que va de poder, sucesión presidencial, golpe de Estado, espionaje, narcotráfico y un poquito de amor con diferentes manifestaciones; magnífico terreno para que un gran escritor consiga un libro que captura y que uno necesita terminar en cuanto lo empieza a leer. Retrata una situación que sucede en la FIL (pero de 2017), que al final no es sino un distractor para un

golpe de Estado o cuando menos un cambio de candidato a la presidencia, la lucha por el poder, las intrigas palaciegas y la descripción de un Presidente de la República están magníficamente retratadas, la participación de Los Azules resulta trascendental, pero con toda la ruindad que ya los caracteriza en sus apariciones anteriores (excepto a uno que sigue siendo azul, a pesar de que no están malos). Un amigo me comentó que la novela es tan buena que lo atrapó, pero que los personajes son muy desagradables, porque hasta los buenos son malos. Quizá lo que sucede es que así son de siniestros los personajes que se mueven en esas dimensiones. La obra me recordó un tanto a la saga del poder de Luis Spota, quien también utiliza más de un personaje en más de una obra y al final termina en golpe de Estado militar, no cruento (el de Patterson es más sangriento), pero de coroneles, no de generales. Creo que la técnica de hacer reaparecer personajes de obras anteriores no es en sí reprobable, pero quizá no debiera hacerse con tanta frecuencia. Un genio de esto fue Pérez Galdós, pero lo hacía con tal sutileza que uno podía no percatarse o, habiéndolo hecho, había que ir a buscar dónde encontrarlo en su amplísima obra. Zepeda Patterson es un conocedor de ciertos inframundos y entre menos tenga de ficción *Los usurpadores*, peor para todos nosotros. Desde luego no se puede dejar de leer y recomendar.



Manuel Ramiro H

Javier Cercas

El punto ciego

Literatura Random House. México 2016

Se trata de un libro que contiene las conferencias Weindenfeld 2015, dictadas en la Universidad de Oxford. Esta cátedra instaurada con el nombre del patrocinador es de literatura europea comparada, anteriormente ha sido realizada por grandes personajes literarios, como Mario Vargas Llosa, Umberto Eco y George Steiner, entre otros. El libro recoge el ciclo de conferencias completo. Cercas utiliza como tema central de su ensayo su concepto de la novela; por supuesto el ciclo de la novela lo hace partir de *El Quijote* de Cervantes como primer ejemplo de su concepto, pero pone otros como grandes muestras de la novela, como *Los cachorros* de Vargas Llosa o *Moby Dick* de Herman Melville, entre otras, primero parte por decir que la novela no se inicia con *El Quijote*, sino con *El Lazarillo de Tormes* que afirma no es de autor anónimo, sino apócrifo. Todas las novelas que ejemplifica como grandes en el género tienen un punto ciego, una pregunta sin responder que pasa a ser un poco responsabilidad del lector: ¿Don Quijote estaba loco? ¿Existió? La ballena ¿es en realidad el mal con él que hay que terminar? ¿Quién es el asesino en los cachorros? Cercas regresa en este ensayo repetidamente a su obra *Anatomía de un instante* que él y sus editores presentaron como novela, aunque gran parte de la crítica, casi nadie restándole valor literario, manifestó que se trataba de una crónica, del relato de un hecho, de una novela, pero con apellido, histórica. Él defiende su postura manifestando que hay preguntas sin responder, ¿Por qué no se tiraron al suelo como todos los demás, Suárez, Carrillo y Gutiérrez Mellado?, pero yo añadiría ¿el rey inició el golpe y se echó atrás? ¿La mayoría de los militares estaba en el golpe y regularon cuando el rey lo hizo? La

obra de Cercas tiene el inconveniente de que existe mucho material al respecto, incluida una filmación en directo de prácticamente todo el asalto a las Cortes. Pero conforme pase el tiempo, para casi todos, la única obra que perdura es *Anatomía de un instante*, novela o no, que describe un hecho muy importante. Al final del ensayo de Cercas sobre la novela uno puede estar de acuerdo o no y quedar confuso o confundido, pero lo ha hecho meditar acerca de algunos aspectos de las novelas, en lo que cuando menos yo, no había recapacitado.

Cercas trata otro aspecto ligado sólo marginalmente con la literatura; el papel del intelectual, el experto y destacado en alguna área y que pasa a opinar en la plaza pública de otros temas trascendentales, como la política y en general la vida pública. Cercas se refiere sólo a los escritores, pero yo creo que puede ampliarse a otras disciplinas; un ejemplo es Daniel Barenboim, músico muy brillante, que además es un activista de causas por la paz y un opinador constante. Cercas mismo ejerce de intelectual, además de ser literato y escritor, con frecuencia, cuando menos semanalmente, expresa su opinión sobre la vida pública. En todo caso resalta la dicotomía en que se mueve el intelectual, mientras que como artista puede moverse entre la realidad y la ficción y verter opiniones al respecto, cuando ejerce de intelectual debe asumir la responsabilidad de sus opiniones, que deben estar basadas en la realidad, y el juicio objetivo y la opinión apartada de sesgos, difícil muy difícil. Relata cómo los intelectuales han ejercido desde hace varios siglos con mejor o menor tino, mayor o menor acierto, pero muchos de ellos logran tener un gran impacto tanto en la opinión pública como en los círculos del poder.

El punto ciego es un libro muy interesante con dos ventajas agregadas: es breve y fácil de leer.

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. Los artículos deben enviarse vía electrónica mediante el sistema de gestión OJS (Open Journal System) Nieto Editores de la Revista Medicina Interna de México, junto con el formato de cesión de derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Solo debe ingresar a: www.revisionporpares.com, registrarse y seguir paso a paso para cargar sus archivos, que serán evaluados por pares. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal agregando una copia al editor Manuel Ramiro H a: manuel.ramiroh@gmail.com.
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen estructurado, *abstract*, introducción, material y método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
3. La extensión máxima de los originales será de 15 cuartillas, de los casos clínicos 8 cuartillas y cuatro figuras o cuadros. Las revisiones no excederán de 15 cuartillas. En la primera página figurará el título completo del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres de los autores, servicios o departamentos e institución (es) a las que pertenecen y están relacionadas con la investigación y la dirección del primer autor. Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con números arábigos en superíndice. Las adscripciones serán las actuales y relacionadas con la investigación. Se excluye la pertenencia a empresas y sociedades anónimas.
4. Todo material gráfico (figuras) deberá enviarse en diapositivas, en color o blanco y negro, nítidas y bien definidas. En el marco de cada diapositiva se anotará, con tinta, la palabra clave que identifique el trabajo, el número de la ilustración, apellido del primer autor y con una flecha se indicará cuál es la parte superior de la figura. Si la diapositiva incluyera material previamente publicado, deberá acompañarse de la autorización escrita del titular de los derechos de autor. Forzosamente deben citarse en el texto.
5. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y enviarlas en archivos adjuntos.
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.** Expresar 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". Si se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse



como Medicina Interna de México Volumen 31, Núm. 3, mayo-junio, 2015 www.nietoeditores.com.mx "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y col. (en caso de autores nacionales) o et al. (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará Suppl X entre el volumen y la página inicial.

La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:

Torres BG, García RE, Robles DG, Domínguez G, y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992;57:226-229.

Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:

Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;120-129.

Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.

11. **Trasmisión de los derechos de autor.** Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: "El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación".

Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

Medicina Interna de México se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido. Los artículos y toda correspondencia relacionada con esta publicación pueden dirigirse al e-mail: articulos@nietoeditores.com.mx

1. DENOMINACIÓN Y DISTINTIVA.

THIOCTACID® 600 HR

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA.

Ácido Tióctico

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN.

Tabletas

Cada TABLETA contiene:

Ácido Tióctico: 600 mg

Excipiente cbp 1 tableta

Thioctacid® 600 HR

Ácido Tióctico



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

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

15. PRESENTACIONES

Caja con frasco con 30 tabletas.

16. RECOMENDACIONES DE ALMACENAMIENTO

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

17. LEYENDAS DE PROTECCION

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

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO.

Hecho en Alemania por:
MEDA Manufacturing GmbH
Neurath Ring 1
51063 Kohn
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

Neuroflax®

Cobamamida / Tiocolchicosido

Información para Prescribir Reducida. Neuroflax® (Cobamamida/Tiocolchicosido). Solución.

Forma farmacéutica y formulación: Solución. El frasco ampolla con frías contiene: Cobamamida 20 mg, Excipiente c.p.p. La ampolla con diluyente contiene: Tiocolchicosido 4 mg. Vehículo c.p.p. 4 ml. **Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de algas y contracturas de origen traumático, traumático y reológico: neuralgias, lumbalgias, dorsalgias, lumbociáticas, lumbosacras, algas cervicales y cervicobraquiales, síndromes radicales, cefalalgias, migrajas, algas posttraumáticas, traumatismos diversos y contracturas musculares. **Contraindicaciones:** • Hipersensibilidad conocida al tiocolchicosido 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 tiocolchicosido. • Hipersensibilidad conocida a la colchicina, o a sus derivados. **Precauciones generales:** El tiocolchicosido 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 tiocolchicosido no tiene efecto sobre el rendimiento psicomotor. Sin embargo, se han reportado algunos casos de somnolencia. Esto debe considerarse cuando se administra a personas que conducen vehículos y operan maquinaria. **Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:** Se ha evidenciado toxicidad reproductiva del tiocolchicosido 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 y al niño. En consecuencia, Neuroflax® no deberá usarse durante el embarazo (ver sección de Contraindicaciones). Dado que el tiocolchicosido pasa a la leche materna, Neuroflax® está contraindicado en el período de lactancia.

Reacciones secundarias y adversas: La administración de este producto puede asociarse a: • Reacciones inmunológicas: reacciones anafilácticas, como prurito, urticaria y edema angioedematoso; choque anafiláctico después de inyección intramuscular. • Sistema nervioso: somnolencia; shock vasovagal, que generalmente ocurre en los minutos siguientes a la inyección intramuscular del tiocolchicosido. • Dares, gastralgia, náusea, vómito. • Reacciones cutáneas alérgicas. • Dermatitis alérgicas. • Crisis epilépticas (raras; ver Precauciones generales). • Posible dolor en el sitio de la inyección. • Colocación errada de la onza. **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 informado que el tiocolchicosido está libre de potencial mutagénico cuando se usa a las dosis terapéuticas. Se encontró un efecto teratogénico y toxicidad prenatal del tiocolchicosido a dosis altas. No existe evidencia de efectos teratogénicos del tiocolchicosido a dosis de hasta 3 mg/kg/día. El tiocolchicosido no induce 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 esterilizada, nueva, introducir el contenido de la ampolla en el frasco ampolla y agitar. Hecha la mezcla, la actividad terapéutica se mantiene intacta durante 3 días si se conserva en lugar fresco, con o sin caja. Tratamiento de algas: un frasco ampolla cada 12 horas, durante 3 días, por vía intramuscular profunda. Tratamiento de sostén: un frasco ampolla cada 24 horas, por vía intramuscular profunda, hasta la desaparición de la sintomatología. En crisis y alteraciones de los ríenios reovatos psórficos, se supone el dolor en aproximadamente 48 horas, en algas crónicas con contracturas muy severas se requiere de 10 a 15 días de tratamientos (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 período de 15 días. En cuadros crónicos, la dosis usual puede reducirse aumentando el intervalo entre inyecciones (hasta 1 a 2 inyecciones por semana o por mes), por varias semanas o meses, según criterio médico. No se recomienda la administración de Neuroflax® en menores de 15 años. **Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental:** No se han reportado síntomas especiales de sobredosificación en pacientes tratados con tiocolchicosido. En caso de haber sobredosificado, se recomienda supervisión médica y medidas sintomáticas. **Presentaciones:** Caja con 1 frasco ampolla con frías y 1 ampolla con diluyente. Caja con 3 frascos ampolla con frías y 3 ampollas con diluyente. **Leyendas de protección:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Usar esta medicina 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: farmacosvigilancia@sepsin.gob.mx. **Nombre y domicilio del laboratorio:** Hecho en México por: Sanfer-Aventis de México, S.A. de C.V. Avda. del Alto Lerma No. 2, Zona Industrial Occidental, C.P. 52740, Ocoyocac, México Para Distribución S.A. de C.V. Circuito Nemesto Díaz Riesga No. 10, Parque Industrial Gentile 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, Nauzalpan de Juárez, México. **Número de registro del medicamento ante la secretaria:** Reg. No. 121M79 SSA IV



INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA IPP-R. STADIUM®

Desketoprofeno. Tabletas. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada tableta contiene: Desketoprofeno trometamol equivalente a 12.5 mg de desketoprofeno. Excipiente c.p.p. 1 tableta. Desketoprofeno trometamol equivalente a 25 mg de desketoprofeno. Excipiente c.p.p. 1 tableta. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Analgésico no narcótico. STADIUM® está indicado en el tratamiento sintomático del dolor agudo de diversa etiología. **CONTRAINDICACIONES:** STADIUM® no debe administrarse en casos de: hipersensibilidad a desketoprofeno 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 reiales: STADIUM® debe utilizarse con precaución en pacientes con disfunción renal moderada a severa, y en sujetos que prestepongan a la retención de líquidos, que reciben diuréticos, o con predisposición a la hipotensión. Otras alteraciones: Se han reportado casos aislados de anafilaxia y edema facial. Al igual que con otros AINES podría presentarse meningitis séptica, 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. STADIUM® no debe utilizarse en combinación con otros AINES. Pacientes ancianos, mayores de 65 años, como sucede con todos los AINES el riesgo de efectos secundarios en pacientes ancianos es mayor. Se recomienda utilizar la dosis de 50 mg/día, dado que la vida media en plasma es más prolongada y la depuración plasmática menor. El uso concomitante con heparina de bajo peso molecular no mostró efectos en la coagulación; sin embargo, los pacientes que reciben adicionalmente otra terapia que interfiera con la hemostasia deberán ser vigilados. **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO, DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** STADIUM® no debe administrarse durante el embarazo y la lactancia. Los AINES pueden bloquear las contracciones uterinas y retardar el parto. Pueden inducir constricción intrauterina o cierre del conducto arterioso conduciendo a la hipertensión pulmonar neonatal y a la insuficiencia respiratoria. Los AINES pueden deprimir la función plaquetaria fetal e inhibir la función renal del feto, resultando en una oligohidramnios y anuria neonatal. Se desconoce si el desketoprofeno 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, anemia, urticaria, trastornos menstruales y prostáticos. Reportes aislados (<0.01%): neutropenia, trombocitopenia, leucocidria, broncoespasmo y reacciones de fotosensibilidad. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Asociaciones no recomendables: usado con otros AINES, se incrementa el riesgo de hemorragia gastrointestinal por efecto sinérgico. Con anticoagulantes orales y dosis profiláctica de heparina parenteral, se incrementa el riesgo de sangrado y el daño a la mucosa gastrointestinal. Los AINES incrementan los niveles hemorrágicos de litio por lo que se requiere un monitoreo cuidadoso al inicio del tratamiento. Dosis altas de metotrexato (>15 mg/semana) incrementan la hematotoxicidad por una disminución en la depuración renal. Puede incrementar los efectos tóxicos de las hidantoinas y sulfonamidas. Combinaciones que requieren precaución: El uso combinado de AINES con IECA y diuréticos, se asocia a riesgo de insuficiencia renal y pueden disminuir su acción antihipertensiva. Con pentoxifilina y zidovudina aumenta el riesgo de sangrado. Con sulfonamidas puede aumentar el efecto hipoglicémico. Asociaciones que deben tomarse en cuenta: β-bloqueadores asociados con AINES pueden disminuir su acción antihipertensiva; Probenecid puede aumentar las concentraciones plasmáticas de desketoprofeno; con ciclosporina puede presentarse nefrototoxicidad; con trombolíticos se incrementa el riesgo de sangrado; con glucósidos cardíacos puede incrementar las concentraciones de glucósidos en plasma. En animales, el uso de dosis altas de quinolonas con AINES puede incrementar el riesgo de desarrollar convulsiones. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** En animales, las secuelas sobre el feto se manifestaron con dosis altas. STADIUM® puede bloquear las contracciones uterinas y retardar el parto. Puede inducir constricción intrauterina o cierre del conducto arterioso, conduciendo a la HTA neonatal y a la insuficiencia respiratoria. **DOSIS Y 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 desketoprofeno 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 - 61100, L'Aquila (AQ), Italia. **Acondicionado por:** Gramax, S.A. de C.V. Circuito Nemesto Díaz Riesga No. 11, Parque Industrial El Camillo 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, Nauzalpan de Juárez, México



sanfer

sanfer

Vontrol®

Clorhidrato de Difenidol

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

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

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

SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTD): En caso de sobredosis, el paciente debe ser manejado de acuerdo a sus síntomas. El tratamiento es esencialmente de sostén con mantenimiento de la presión sanguínea y respiración, además de una observación cuidadosa. **PRESENTACIONES:** Caja con 2 ampollas de 2 ml (20 mg/ml) **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Su empleo durante el embarazo queda bajo responsabilidad del médico. No se administre en niños menores de dos años. ® Marca registrada. Registros Nos.: 66975 SSA Hecho en México por: Laboratorios Pias, S.A. de C.V. Calle 7 No. 1308 Zona Industrial Guadalupe, Jal. 44940. Para: Grinmann, S.A. de C.V. Circuito Nemésio Diez Riega No. 11 Parque Industrial El

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

VONTROL® Difenidol Tabletas. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION: Cada tableta contiene: Clorhidrato de difenidol, equivalente a .25 mg de difenidol. Excipientes ctp... 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 alimentaria), estudios postquirúrgicos, enfermedad del movimiento. **Prevención y control del vértigo.** VONTROL está indicado para la prevención y control del vértigo periférico como el de la enfermedad de Ménière, laberintitis, otitis media, cirugía del oído medio e interno; trauma al aparato vestibular. VONTROL puede ser útil para el control del vértigo central en casos como: insuficiencia de la arteria basilar vertebral, ciertos accidentes cerebro-vasculares y sus secuelas, y trauma que involucre al sistema nervioso central. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al medicamento. La anuria es una contraindicación (ya que aproximadamente el 90% del medicamento se excreta en la orina; cuando disminuye el funcionamiento renal se puede acumular sistémicamente). Embarazo y Glaucoma. **PRECAUCIONES GENERALES:** La acción antiemética de difenidol puede enmascarar los signos de sobredosis de las drogas (por ejemplo, digital) o puede oscurecer el diagnóstico de condiciones tales como la obstrucción intestinal y tumores cerebrales. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Su uso durante el embarazo y la lactancia, debe ser cuidadosamente valorado, sopesando los beneficios potenciales del medicamento contra los posibles riesgos para la madre y el producto. El difenidol no está indicado en náusea y vómito del embarazo ya que no se ha establecido el valor terapéutico y la seguridad en esta indicación. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Se ha informado de alucinaciones auditivas y visuales, desorientación y confusión mental. Aunque raro, puede ocurrir adormecimiento, sobreestimulación, depresión, alteraciones del sueño, boca seca, irritación gastrointestinal (náuseas o indigestión) o visión borrosa. Algunas veces puede ocurrir mareo, rash cutáneo, malestar general y cefalea. Se ha reportado ligera ictericia de relación dudosa al uso de difenidol. En algunos pacientes se ha informado una caída leve, transitoria de la presión sistólica y diastólica hasta de 15-20 mmHg (aún dentro de límites normales) después del empleo parenteral de difenidol. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** El efecto antiemético de VONTROL puede enmascarar signos de sobredosis de medicamentos (por ejemplo digital) o puede oscurecer el diagnóstico de trastornos como obstrucción intestinal o tumor cerebral. VONTROL tiene una acción central débil de agente anticolinérgico semejante a cuando se han usado en el tratamiento, agentes como atropina y escopolamina. Estas reacciones pueden ocurrir dentro de los tres días posteriores al inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente al suspender el medicamento. Por tanto, VONTROL no puede usarse con medicamentos anticolinérgicos, ni en pacientes hipersensibles a estos productos. Se debe suspender el medicamento inmediatamente si tales síntomas ocurren. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios de toxicidad, teratogénesis y de reproducción no han demostrado alteraciones o efectos relacionados con el medicamento. **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** **Via 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 (ANTIDOTD):** 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: Grinmann, S.A. de C.V. Circuito Nemésio Diez Riega No. 11 Parque Industrial El Cerrillo Il Lerma, México 52000. **Distribuido por:** Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Sanfer® Homona No. 2-A San Andrés Atoto, C.P. 53500 Naulcapán de Juárez, México.

REFERENCIAS:

1. Takeda N, et al. Neuropharmacological mechanisms of emesis. II. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1995;17(9):589-590.
2. Hernández J, et al. Development of an HPLC method for determination of difenidol 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;36:746-750.
3. Smoot AC. Symptomatic treatment with Difenidol. Labyrinthine vértigo 1965;234-237.

Nim de entrada 133300202C0772

sanfer®

Ranisen®



Ranisen. Ranitidina. Comprimidos jarabe solución oral e inyectable. Antagonista H2 de acción selectiva. **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Cada comprimido contiene: Clorhidrato de Ranitidina equivalente a 150 y 300 mg de Ranitidina. Excipiente ctp 1 comprimido. Cada 100 ml de jarabe contienen: Clorhidrato de Ranitidina equivalente a 1.5 g de Ranitidina. Vehículo ctp 100 ml. Solución oral. Cada 100 ml contienen: Clorhidrato de Ranitidina equivalente a 4.0 g de Ranitidina. Vehículo ctp 100 ml. Solución inyectable. Cada ampolla contiene: Clorhidrato de Ranitidina equivalente a 50 mg de Ranitidina. Vehículo ctp 2 ml. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Ranisen está indicado en el tratamiento de úlcera péptica, gástrica y duodenal, úlcera postoperatoria, esofagitis por reflujo, Síndrome de Zollinger-Ellison, prevención y tratamiento del sangrado gastrointestinal superior y prevención del Síndrome por aspiración (Síndrome de Mendelson), gastritis erosiva causada por medicamentos que lesionan la mucosa gastroduodenal, profilaxis y tratamiento de la úlcera gastrointestinal por estrés o por AINES, úlcera duodenal asociada con infección por H. Pylori asociada con antibióticos y en aquellos estados en donde se requiera un control efectivo de la secreción ácida. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a la sal. **PRECAUCIONES GENERALES:** En pacientes con insuficiencia renal severa se sugiere ajustar la dosis. La respuesta sintomática a la terapia de Ranisen no excluye la presencia de cáncer gástrico. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Ranisen sólo deberá usarse durante el embarazo si es estrictamente necesario. Se ha comprobado que la Ranitidina es excretada a través de la leche materna, por lo que su administración durante la lactancia queda a criterio del médico. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Cefalea, vértigo, rash cutáneo y reacciones de hipersensibilidad (urticaria, edema angioneurótico, broncoespasmo e hipotensión), además de fiebre y shock anafiláctico. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Ranisen no interacciona con el sistema oxidativo hepático citocromo P-450, por lo que no interfiere con los fármacos que son metabolizados a través de esta vía. Dosis altas de Succralato coadministrado con Ranitidina pueden reducir la absorción de ésta, por lo que se sugiere administrar ambas con un intervalo de 2 horas. **PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Tras la administración de Ranisen no se ha observado potencial carcinogénico, mutagénico, teratogénico ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Comprimidos y jarabe - En pacientes con úlcera duodenal, gástrica o esofagitis por reflujo, dispepsia episódica crónica, la dosis recomendada es de 300 mg al acostarse o bien 150 mg dos veces al día, durante 4 a 8 semanas, en úlcera péptica asociada con AINES se debe prolongar hasta 12 semanas; úlcera duodenal por H. Pylori se recomienda Ranisen 300 mg por la noche o 150 mg cada 12 horas más 750 mg de amoxicilina y 500 mg de metronidazol cada 8 horas durante dos semanas. En esofagitis de moderada a severa la dosis puede aumentarse a 150 mg cada 6 horas durante 12 semanas. La dosis de mantenimiento de 150 mg por la noche. En pacientes con Síndrome de Zollinger-Ellison la dosis inicial recomendada es de 150 mg tres veces al día; sin embargo, algunos pacientes pueden requerir una administración más frecuente. En estos pacientes las máximas dosis que se han indicado oscilan entre 600-900 mg/día, reportándose buena tolerancia. En los pacientes con daño renal severo (aclaramiento de creatinina <50 ml/min), se recomienda administrar 150 mg al día. Si las condiciones del paciente lo requieren, la frecuencia de la dosificación puede incrementarse a cada 12 hrs. Dosis en pediatría se recomienda, hasta un máximo de 300 mg al día de 6 a 8 mg/kg dos veces al día. Solución oral: En pacientes con reflujo gastroesofágico y como tratamiento y profilaxis en las lesiones gastroduodenales inducidas por medicamentos la dosis recomendada es de 3 mg/kg de peso cada 8 o 12 horas de acuerdo a la severidad del cuadro durante 4-8 semanas y un máximo de 12 semanas, en la prevención del Síndrome de Mendelson se recomienda 3 mg/kg de peso la noche anterior a la cirugía y 2 horas antes de la inducción anestésica. Solución inyectable Intramuscular: 50 mg cada 6 u 8 horas Para prevenir el Síndrome de Mendelson, si es cirugía electiva, 50 mg la noche previa y 50 mg junto con la premedicación anestésica. En cirugía de urgencia, 50 mg lo antes posible. El uso de Ranisen en estas condiciones no debe impedir la utilización de una correcta técnica anestésica durante la inducción. Intravenoso - Ranisen puede administrarse en forma intravenosa lenta (en 1-2 minutos), diluyendo los 50 mg en 20 ml de solución salina, glucosada o Hartman, pudiendo repetirse la dosis cada 6 o 3 hrs. Infusión continua.- Se administra a razón de 25 mg/h por dos horas, cada 6 u 8 hrs o 0.125-0.350 mg/kg/h. **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL MANIFESTACIONES O MANEJO (ANTIDOTOS):** Hasta el momento no hay información acerca de sobredosificación deliberada. Si esto llegase a suceder sólo debe darse tratamiento sintomático y de soporte, incluyendo lavado gástrico y la administración de carbón activado. **PRESENTACIONES:** Comprimidos: Caja con 10 y 30 comprimidos de 300 mg. Caja con 20, 60 y 100 comprimidos de 150 mg. Jarabe: Caja con frasco con 200 ml. Solución oral: Caja con frasco con 30 ml. Solución inyectable: Caja con 5 ampollas de 50 mg en 2 ml cada una. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. Protégase de la luz. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica.

Hecho en México por: **Laboratorios Senosiain S.A. de C.V.**
Camino a San Luis Rey 221, Celaya, Gto. 38137.

Producto	No. Registro	Autorización IPP
Ranisen Comprimidos	26M83 SSA IV	DEAR-202770/RM2002
Ranisen Jarabe	426M93 SSA IV	DEAR-111614/RM 2002
Ranisen Solución oral	205M2002 SSA IV	DEAR103762/R2002
Ranisen Solución inyectable	24M83SSA SSA IV	DEAR-202765/RM 2002

No. de entrada: 083300203A4969

RAN-01A-09

NEXUS®



NEXUS. Cápulas. Amlodipino. **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Cada capsula contiene: Beslato de amlodipino 5 mg. Excipientes ctp 1 capsula. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** El beslato de Amlodipino está indicado en el tratamiento inicial de la hipertensión. Enfermos no controlados pueden beneficiarse al agregar amlodipino en su tratamiento, el cual se ha utilizado en combinación con diuréticos, agentes bloqueadores de adrenorreceptores beta o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Amlodipino está indicado en el tratamiento de primera elección en la isquemia del miocardio, ya sea debida a obstrucción fija (angina estable) y/o vasoespasmo/vasoconstricción (angina inestable de Prinzmetal) de los vasos coronarios. Amlodipino puede utilizarse en aquellos casos en que el cuadro clínico inicial sugiera un posible componente vasoespástico, pero sin que este hecho se haya confirmado. Este producto puede ser usado solo, como monoterapia, o en combinación con otras drogas antianginosas en pacientes con angina refractaria a los nitratos o bien a dosis adecuadas de betabloqueadores. **CONTRAINDICACIONES:** Está contraindicado en pacientes con sensibilidad conocida a las dihidropiridinas. **PRECAUCIONES GENERALES:** La vida media de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática se prolonga por lo que se debe tener precaución sobre estos pacientes. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** La seguridad de amlodipino durante el embarazo o la lactancia no ha sido establecida. Amlodipino no demostró toxicidad en estudios de reproducción en animales, más que retraso del parto y trabajo de parto prolongado en ratas, con dosificaciones 50 veces mayores a las máximas recomendadas en humanos. De acuerdo con esto, su uso durante el embarazo sólo se recomienda cuando no haya una alternativa más segura y cuando la enfermedad por sí misma conlleva riesgos elevados para la madre y el feto. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Amlodipino es bien tolerado. Estudios clínicos controlados con placebo, que incluyen pacientes con hipertensión o angina, reportaron como efectos secundarios más comúnmente observados: cefalea, edema, fatiga, somnolencia, náuseas, dolor abdominal, bochornos, palpitaciones y mareos. Otros efectos adversos incluyen: prurito, rash, diarrea, astenia, calambres musculares, dispepsia, hiperplasia gingival y rara vez eritema multiforme. Al igual que lo que sucede con otros calcioantagonistas, se han comunicado en raras ocasiones los siguientes efectos adversos que no pueden distinguirse de la historia natural de la enfermedad principal: infarto del miocardio, arritmias (entre las que se incluyen la taquicardia ventricular y la fibrilación auricular) y dolor torácico. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Amlodipino ha sido administrado con seguridad con diuréticos tiazídicos, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitratos de larga acción, nitroglicerina sublingual, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos e hipocloruros orales. Algunos estudios en voluntarios sanos han indicado que la administración simultánea de amlodipino con digoxina no altera los niveles séricos de digoxina o su depuración renal, y que la coadministración de cimetidina no altera la farmacocinética de la amlodipino. Los datos obtenidos de estudios in vitro con plasma humano, indican que amlodipino no tiene efecto en la unión a proteínas de las drogas estudiadas (digoxina, fentolamina, warfarina o indometacina). En voluntarios sanos del sexo masculino, la coadministración de amlodipino no modificó significativamente el efecto de la warfarina sobre el tiempo de protrombina. Un estudio con ciclosporina demostró que amlodipino no modifica significativamente la farmacocinética de esta droga. **PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** A pesar de que su eliminación es renal, la farmacocinética no se modifica en estos pacientes, pudiéndose administrar a dosis normales. Amlodipino no es dializable. Como sucede con otros calcioantagonistas, la vida media de amlodipino se prolonga en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes. El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas pico de amlodipino es similar en los individuos jóvenes y en los ancianos. En los pacientes ancianos, el aclaramiento de Amlodipino tiende a disminuir, lo que resulta en incrementos en el área bajo la curva (ABC) y en la vida media de eliminación. Dichas diferencias no son lo suficientemente significativas como para modificar la dosis usualmente sugerida. Estudios de toxicidad subaguda y crónica en ratas y conejos, no mostraron potencial teratogénico, mutagénico, carcinogénico sobre fertilidad en animales. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral. Tanto para la hipertensión como para la angina, la dosis inicial habitual es de 5 mg de amlodipino una vez al día por vía oral, la cual puede ser incrementada a una dosis máxima de 10 mg al día dependiendo de la respuesta individual. No se requieren ajustes en la dosis de amlodipino cuando se administra concomitantemente con diuréticos tiazídicos, bloqueadores beta e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTOS):** La experiencia de sobredosis en humanos es limitada, el lavado gástrico podría ser valioso en algunos casos. Los datos disponibles sugieren que una gran sobredosis podría resultar en una vasodilatación periférica excesiva, con subsecuente hipotensión sistémica prolongada. La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de amlodipino requiere un soporte cardiovascular activo, incluyendo la frecuente vigilancia de la función cardíaca y respiratoria, elevación de las extremidades y atención al volumen circulatorio y la diuresis. Un vasoconstrictor podría ser útil para restaurar el tono vascular y la presión arterial, siempre y cuando no haya contraindicación para su uso. El gluconato de calcio intravenoso podría ser de beneficio para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** No se use en el embarazo o lactancia. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños.

Hecho en México por: **Laboratorios Senosiain S.A. de C.V.**
Camino a San Luis Rey No. 221, Celaya, Gto. 38137

Reg. No. 179M93 SSA IV. Autorización IPP: IEAR-06330020307112/RM2006
No. de entrada: 083300203A4967

NEXUS-01A-09



Senosiain.



Senosiain.

Evipress®



FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada TABLETA contiene: Clorhidrato de Lercanidipino 10 mg. Excipiente cbp 1 tableta. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial de leve a moderada. **FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:** Lercanidipino es un calcioantagonista perteneciente al grupo de las dihidropiridinas cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición de los canales L del calcio situados en la membrana del músculo liso vascular y cardíaco dependientes del potencial de membrana, bloqueando su entrada al interior de la célula en consecuencia el descenso de la concentración de calcio libre citosólico en las células musculares lisas arteriales condiciona la disminución del tono contráctil, de la resistencia vascular y de las cifras de presión arterial. Lercanidipino después de su administración oral se absorbe completamente, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas de 1.5 a 3 horas (10 o 20 mg respectivamente) que se prolongan durante 24 horas de actividad antihipertensiva, debido a su afinidad por la membrana lipídica. Lercanidipino por su elevada selectividad vascular carece de efectos inotrópicos negativos. Se une en un 98% a las proteínas plasmáticas distribuyéndose ampliamente, a los tejidos. Lercanidipino se metaboliza ampliamente a nivel hepático por la isoenzima CYP 3A4 dando lugar a metabolitos inactivos y se excreta alrededor del 50% por la orina. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida a las dihidropiridinas o a los componentes de la fórmula, embarazo, lactancia, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca congestiva no tratada, angina de pecho inestable, insuficiencia renal o hepática severa o durante el primer mes tras un infarto de miocardio. **PRECAUCIONES GENERALES:** Pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo, patología del seno cardíaco sin marcapaso, y enfermedad isquémica coronaria. Es poco probable que disminuya la capacidad del paciente para conducir o utilizar maquinaria sin embargo se recomienda precaución. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** No se administre durante el embarazo ni la lactancia. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Por su acción vasodilatadora los efectos más frecuentemente encontrados han sido rubor, edema periférico, palpitations, taquicardia, cefalea, mareos y astenia, se han reportado también fatiga, dispepsia, náusea, vómito, epigastralgia, diarrea, poliuria, erupción cutánea, somnolencia y mialgia, caso raro de hipertensión e hiperplasia gingival. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Se recomienda precaución con medicamentos que se metabolizan en el Citocromo P450 3A4 (ketoconazol, itraconazol, eritromicina carbamacepina, terfenadina, astemizol, ciclosporina, betabloqueadores que son metabolizados en el hígado etc.), ya que puede incrementarse la biodisponibilidad y el efecto hipotensor de Lercanidipino. En pacientes tratados con digoxina deben ser observados para controlar los signos de toxicidad de la misma. La administración con anticonvulsivos puede reducir el efecto antihipertensivo de Lercanidipino. El alcohol y el zumo de pomelo pueden potenciar el efecto hipotensor de Lercanidipino. **ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:** Aumento reversible en las concentraciones plasmáticas de transaminasas hepáticas. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Hasta el momento no se han encontrado datos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis ni sobre la fertilidad, sin embargo a dosis altas (12 mg/Kg/día), en ratas indujo pérdida pre y postimplantación, retraso en el desarrollo fetal y durante el parto produjo distocia. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** La dosis recomendada es de 1 comprimido de 10 mg al día 15 minutos antes de las comidas, pudiendo incrementar a 20 mg dependiendo de la respuesta individual. El aumento de la dosis debe ser gradual ya que para manifestarse el efecto antihipertensivo máximo deben transcurrir dos semanas. En ancianos no se requiere ajuste de la dosis. No hay experiencia en niños. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** Hasta el momento no se ha presentado, sin embargo se recomienda apoyo cardiovascular mediante la administración de atropina IV para la bradicardia y vigilancia de 24 horas. **PRESENTACIONES:** Caja con 10, 20 y 30 tabletas de 10 mg. **RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños.

Hecho en México por: **Laboratorios Senosiain, S.A. de C.V.**
Camino a San Luis Rey 221 Celaya, Gto. 38137.
Reg. No. 339M2005 SSA IV. Autorización IPPR: GEAR-05330060101259/R2005
No. de entrada: 123300202C0080



Senosiain.

EVIP-01A-12



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 antidepresivos

(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 Pacifico No. 380, Guadaluajara 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. 153300CT060034 © Marca Registrada

Aviso No. 163300202C2954 SSA.

1. Gunasekaran T, Haile T, Niguse 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.



UROCLASIO[®] NF

Citrato de potasio - Ácido cítrico

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

Fórmula: Cada 100 mL contienen:

Citrato de potasio monohidratado.....	30.0 g
Ácido cítrico anhídrido equivalente a.....	5.0 g
de Ácido cítrico monohidratado	
Vehículo cbp.....	100.0 mL

Cada 5 mL proveen 14 mEq de potasio, equivalentes a 14 mEq de bicarbonato

Polvo

Fórmula: Cada sobre contiene:

Citrato de Potasio Monohidratado.....	1.500 g
Ácido Cítrico Anhídrido equivalente a.....	0.250 g
de Ácido Cítrico Monohidratado	
Excipiente cbp.....	2.500 g

INDICACIONES TERAPÉUTICAS Nefrolitiasis cálcica hipocitrúrica; litiasis por ácido úrico con o sin nefrolitiasis cálcica; profiláctico para evitar la recurrencia en la formación de cálculos urinarios en pacientes ya tratados; alcalinizante urinario. **CONTRAINDICACIONES** Insuficiencia renal severa; pacientes con dietas restringidas en sodio; enfermedad de Addison sin tratamiento; lesión miocárdica severa; deshidratación aguda; hipercalcemia; vaciamiento gástrico lento; estenosis esofágica; obstrucción o estrechez intestinal; uso de medicamentos anticolinérgicos; infección urinaria activa. **PRECAUCIONES GENERALES** Este medicamento siempre deberá administrarse bajo estricta supervisión médica. Debe instruirse a los pacientes para que disuelvan adecuadamente el Uroclasio[®] NF en agua, para minimizar la posibilidad de daño gastrointestinal, a su vez se recomienda la administración de cada dosis después de las comidas. Se recomienda precaución al utilizarlo en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edema o cualquier condición que pueda alterarse por la ingesta de sodio o potasio. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA** No se utilice durante el embarazo o lactancia. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS** En pacientes sensibles puede ocasionar ardor epigástrico y pirosis. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO** Puede ocurrir aumento del efecto o toxicidad al combinarse con medicamentos que contengan potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o glucósidos cardíacos. Los medicamentos que retardan el tránsito gastrointestinal (p.ej. anticolinérgicos) pueden desencadenar irritación gastrointestinal por las sales de potasio. Uroclasio[®] NF puede ser asociado al tratamiento con agentes uricosúricos (alopurinol). **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.** No existen datos reportados a la fecha. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN** Oral. Uroclasio[®] NF solución: Cada 5 mL de solución deben disolverse en un vaso de agua (200 mL). Administrar 5 a 10 mL de Uroclasio[®] NF tres veces al día junto con los alimentos. No debe rebasarse la dosis de 36 mL al día. Uroclasio[®] NF Polvo: disolver uno a dos sobres en un vaso de agua (200 mL) tres veces al día junto con los alimentos. No deberá rebasarse la dosis de 6 sobres al día. Pueden requerirse dosis mayores para lograr el efecto deseado que es elevar el pH urinario por arriba de 7. Se recomienda realizar determinaciones de pH urinario cada 2 a 3 meses hasta estabilizarse y posteriormente cada 4 a 6 meses. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL** La intoxicación por potasio ocasiona astenia, debilidad, confusión mental, prurito en las extremidades y alteraciones electrocardiográficas: desaparición de la onda P, ensanchamiento y aplanamiento del complejo QRS, cambios del segmento S-T, ondas T altas y picudas. En caso de ocurrir hipercalcemia, las medidas terapéuticas incluyen: (1) Eliminación de todos los alimentos o medicamentos que contengan potasio. (2) Administración intravenosa de 300-500 mL/hr de solución glucosada (10 a 25%) más 10 unidades de insulina por cada 20 g de dextrosa. (3) Uso de resinas de intercambio, hemodiálisis o diálisis peritoneal. (4) Corrección de la acidosis, si existe, con bicarbonato de sodio IV. **PRESENTACIÓN** Uroclasio[®] NF solución: caja con frasco con 150 mL, y jeringa dosificadora de 5 mL. Uroclasio[®] NF Polvo: caja con 30 sobres de 2.5 g c/u. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN** Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx. **LABORATORIO** Hecho en México por: Italmex, S.A. Calzada de Tlalpan No. 3218 Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850, Deleg. Coyoacán, D.F. México. **REGISTRO** Uroclasio[®] NF solución: Reg. No. 14494 SSA IV Uroclasio[®] NF Polvo: Reg. No. 096M2015 SSA IV ® Marca Registrada IPP No. 153300202C3467

Aviso No. 153300202C4915 SSA.

Triticum vulgare y Gentamicina

ITALDERMOL[®] G

Triticum vulgare y Gentamicina

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada 100 g de crema contienen:

Extracto acuoso de <i>Triticum vulgare</i>	15 g
Sulfato de Gentamicina equivalente a.....	100 mg
de Gentamicina	
Excipiente, cbp.....	100 g

INDICACIONES TERAPÉUTICAS Italdermol[®] G es un cicatrizante asociado a un antibiótico aminoglucósido, recomendado en heridas de la piel que requieran estimulación de los procesos de epitelización y cicatrización, que cursen con infección o sospecha de la misma. También se encuentra indicado en: abrasiones, quemaduras, escoriaciones, heridas quirúrgicas dehiscentes o con cicatrización retardada; cierre de heridas por segunda intención, úlceras varicosas y úlceras por decúbito. **CONTRAINDICACIONES** Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula. No debe sustituir al tratamiento específico de heridas y quemaduras complicadas. No se administre en quemaduras de tercer grado o en aquellas cuya superficie corporal sea >20%.

PRECAUCIONES GENERALES El uso prolongado de productos de aplicación cutánea, pueden ocasionar dermatitis atópica. El uso de antibióticos tópicos ocasionalmente puede causar el crecimiento de microorganismos oportunistas. Si se desarrolla superinfección, el tratamiento debe ser suspendido e iniciar la terapia pertinente. En caso de uso en superficies corporales extensas, especialmente durante periodos prolongados y en presencia de lesiones con pérdida de continuidad de la piel, se recomienda ser cauteloso, particularmente en poblaciones especiales como pediátrica y en mujeres durante el embarazo. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA** La seguridad de Italdermol[®] G no ha sido probada en mujeres embarazadas, ver precauciones generales. No se recomienda su uso durante la lactancia. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS** Puede ocurrir hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, que se manifiesta por irritación transitoria (eritema y prurito), usualmente no requiere la suspensión del tratamiento y cederán después de finalizado éste. El uso prolongado y excesivo de gentamicina tópica puede conducir al crecimiento de microorganismos oportunistas y bacterias no susceptibles. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO** No se conocen a la fecha. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD** Ninguna.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN Tópica. 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. 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. 279M2009 SSA IV. Clave IPP No. 14330023A10162. ®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* 1988; Vol. LXVIII(11), Ter 1988.

Aviso de Publicidad No. 173300202C0779

Italdermol[®] G

Triticum vulgare y Gentamicina

cicatrizante y regenerador

Líder en el mercado

En heridas infectadas que requieran reepitelización
- Rápida y completa formación de tejido de granulación ⁽¹⁾

Triple acción

Cicatrizante, Regeneradora, Antibiótica

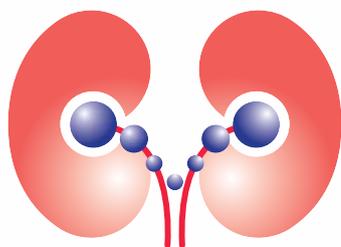


Tubo con 10 g



Tubo con 30 g

Aplicar 2 veces al día.



UROCLASIO[®] NF

Citrato de Potasio/Ácido Cítrico

Disuelve y resuelve[®] los cálculos urinarios mixtos^{1,2}

Ahora también en sobres.

**Mayor
comodidad al
mismo precio**



**30 sobres
de 2.5 g c/u**



**Frasco con
150 ML**

Italmex
P H A R M A



DIOVAN®
 Reg. No. 013M2002-SSA IV VALSARTAN

Co-Diovan®
 Reg. No. 355M98 SSA IV VALSARTAN + HCTZ

POTENCIA ANTIHIPERTENSIVA

Co-Diovan®

DIOVAN®

PRESENTACIONES

- 80/12.5 mg con 14 y 30 tab.
- 160/12.5 mg con 14 y 30 comp.
- 160/25 mg con 14 y 30 comp.
- 320/12.5 mg con 30 comp.
- 320/25 mg con 30 comp.



PRESENTACIONES

- 80 mg / 14 y 30 comp.
- 160 mg / 14 y 30 comp.
- 320 mg / 14 comp.

No. de Aviso SSA: 163300202C1175

NR4: MX1602497779

Referencia: 1. Prat M.H., Antihypertensive effects of Valsartan. Results of a random multicentric study. Revista medica 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



Lunarium[®]

Bromuro de Pinaverio (Micronizado) / Dimeticona



Italmex
P H A R M A